

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Diagnóstico de cardiopatía isquémica en pacientes de riesgo
intermedio: utilidad combinada de la tomografía computarizada
coronaria y la resonancia magnética cardíaca**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Antonia Godoy López

Director

Miguel Ángel García Fernández

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

DIAGNÓSTICO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO: UTILIDAD COMBINADA DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CORONARIA Y LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

AUTOR

M^a Antonia Godoy López

DIRECTOR

Miguel Ángel García Fernández



TESIS DOCTORAL

DIAGNÓSTICO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO: UTILIDAD COMBINADA DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CORONARIA Y LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

DOCTORANDO

M^a Antonia Godoy López

DIRECTOR

D. Miguel Ángel García Fernández
Doctor en Medicina. Profesor de Medicina. Universidad Complutense, Madrid.
Director de Investigación y Formación del Instituto Cardiovascular Clínico.
Hospital Clínico S. Carlos, Madrid.

LUGAR Y FECHA DE PRESENTACIÓN

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense.
Madrid, septiembre 2014.

TÍTULO AL QUE OPTA

Doctor en Medicina

A mis padres

Agradecimientos

Al concluir este trabajo quisiera expresar mi reconocimiento a las personas que han contribuido a él de alguna forma, en especial a mi director, el Prof. Dr. D. Miguel Ángel García Fernández, por su guía, ayuda, comentarios y sugerencias. A su estímulo debo el desarrollo de este estudio y la ampliación de mi visión científica, más allá de mi formación inicial como radióloga.

A la Dra. D^a. M^a Luz Cardo Maeso, por su desinteresada colaboración en este proyecto. Su compromiso y labor como integrante del equipo de cardioimagen son inestimables.

A los Dres. D. Jesús Álvarez Sánchez, D. José Antonio Nieto Rodríguez y D. Ricardo de Miguel Ibáñez, por su orientación y aportación crítica en la elaboración del manuscrito, su rigor científico y su asesoramiento informático.

A mis compañeros del Servicio de Radiodiagnóstico, por su enseñanza y apoyo a lo largo de estos años.

A mis padres, por todo.

RESUMEN

La cardiopatía isquémica de origen coronario es la primera causa de muerte en la población española y tiene un impacto sustancial en el gasto sanitario, por lo que su diagnóstico precoz y preciso es crítico. La angiografía coronaria convencional ha sido la técnica estándar de estudio, pues permite en un solo acto detectar y tratar las estenosis vasculares significativas (que disminuyen al menos un 50 % el diámetro luminal). Sin embargo, no estima las consecuencias hemodinámicas de las lesiones aterosclerosas sobre el miocardio y, al tratarse de un procedimiento invasivo, puede tener complicaciones. En los últimos años, la tomografía computarizada multicorte coronaria y la resonancia magnética cardiaca de estrés se han posicionado como alternativas incruentas para evaluar la enfermedad isquémica coronaria estable.

El objetivo de este estudio fue evaluar de forma prospectiva la capacidad de ambos métodos comparados con la coronariografía invasiva para diagnosticar lesiones arteriales epicárdicas funcionalmente relevantes en una cohorte de 60 pacientes sintomáticos con probabilidad intermedia de padecer la enfermedad e, indirectamente, identificar a quienes no precisaban un cateterismo, con sus implicaciones clínicas y económicas.

Los resultados del trabajo muestran que el rendimiento de dicha combinación es comparable al de la angiografía convencional, especialmente para descartar isquemia coronaria (especificidad y valor predictivo negativo mayores del 90 %), a un coste inferior y sin compromiso clínico a corto-medio plazo, por lo que podría reemplazarla en el análisis inicial de la población de riesgo intermedio con clínica sospechosa estable y pruebas de esfuerzo equívocas. No obstante, hacen falta ensayos más amplios que validen las indicaciones y el coste-efectividad de estos procedimientos como estrategia de detección sistemática en la práctica habitual.

Palabras clave: Enfermedad arterial coronaria. Cardiopatía isquémica. Tomografía computarizada. Resonancia magnética cardiaca. Perfusión miocárdica. Angiografía coronaria. Coste-efectividad.

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE FIGURAS	13
LISTA DE TABLAS	14
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	15
INTRODUCCIÓN	17
1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	19
2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA	21
3. MANIOBRAS DE PROVOCACIÓN DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA	24
3.1. Inotrópicas	24
3.2. Vasodilatadoras	25
4. EVALUACIÓN INTEGRAL DEL DOLOR TORÁCICO DE ORIGEN CORONARIO Y DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA	28
5. VALORACIÓN DEL SIGNIFICADO FUNCIONAL DE LA ESTENOSIS CORONARIA	31
5.1. Ecocardiografía de estrés	31
5.2. Cardiología nuclear	33
5.3. Cardiorresonancia magnética de estrés	34
6. VISUALIZACIÓN DIRECTA DE LAS ARTERIAS CORONARIAS	42
6.1. Angiografía coronaria invasiva	42
6.2. Tomografía computarizada multicorte coronaria	44
6.3. Angiorresonancia magnética coronaria	55
7. COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES MÉTODOS DE IMAGEN	56
8. LÍNEAS FUTURAS EN IMAGEN CARDIACA	59
9. ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	60
10. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	62
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65
1. OBJETIVO PRINCIPAL	67
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	67
MÉTODOS	69
1. MUESTRA	71
2. DISEÑO	72
3. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN	72
3.1. Tomografía computarizada coronaria: técnica e interpretación	74
3.2. Cardiorresonancia magnética: técnica e interpretación	75
3.3. Angiografía coronaria invasiva: técnica e interpretación	77
3.4. Definición de estenosis hemodinámicamente significativa	78
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	79
5. SEGUIMIENTO CLÍNICO DE LOS PACIENTES	81
6. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD	81

RESULTADOS	85
1. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CORONARIA RETROSPECTIVA	87
2. CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA DE ESTRÉS	88
3. ANGIOGRAFÍA CORONARIA INVASIVA	90
4. COMBINACIÓN TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CORONARIA-CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA	91
5. COMPARACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CORONARIA CON LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA	92
6. COMPARACIÓN DE LA CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA CON LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA	93
7. COMBINACIÓN TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CORONARIA-CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA FRENTE A ANGIOGRAFÍA CORONARIA	95
8. SEGUIMIENTO CLÍNICO	99
9. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD	99
DISCUSIÓN	103
1. MORFOLOGÍA CORONARIA Y PERFUSIÓN MIOCÁRDICA	105
2. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y ECONÓMICAS	109
3. LIMITACIONES Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO	112
4. SÍNTESIS FINAL	115
CONCLUSIÓN	119
REFERENCIAS	123
EXECUTIVE SUMMARY	143

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica	20
Figura 2. Cascada isquémica	23
Figura 3. Correlación entre imagen y fenómenos isquémicos	23
Figura 4. Diagrama de Venn: carga isquémica y métodos de imagen	24
Figura 5. Mecanismo de acción de los vasodilatadores	26
Figura 6. Ecocardiografía de estrés con dobutamina	32
Figura 7. Isquemia reversible en la tomografía computarizada por emisión monofotónica	34
Figura 8. Efecto del vasodilatador sobre la estenosis coronaria	36
Figura 9. Protocolo de realización de la cardiorresonancia de estrés	38
Figura 10. División en segmentos del ventrículo izquierdo	38
Figura 11. Isquemia inducible en la cardiorresonancia de estrés	40
Figura 12. Realce tardío en un infarto transmural	41
Figura 13. Caracterización de la placa en la ecocardiografía endovascular y la tomografía de coherencia óptica	43
Figura 14. Procesado de la imagen en la tomografía computarizada coronaria	47
Figura 15. Tipos de placas ateromatosas	48
Figura 16. Estenosis coronaria severa en la tomografía computarizada coronaria	49
Figura 17. Segmentos coronarios	50
Figura 18. Valoración de la severidad de la estenosis coronaria	50
Figura 19. Dosis efectivas comparativas de los métodos de imagen	53
Figura 20. Correlación entre la cardiotomografía computarizada de estrés y la cardiorresonancia magnética de estrés	55
Figura 21. Angiorresonancia magnética coronaria	56
Figura 22. Imagen híbrida anatomofuncional	60
Figura 23. Algoritmo secuencial de las pruebas anatómicas y funcionales en sospecha de enfermedad isquémica coronaria	62
Figura 24. Diagrama de flujo del estudio	73
Figura 25. Cardiorresonancia de estrés negativa para isquemia	77
Figura 26. Estenosis coronaria hemodinámicamente significativa	78
Figura 27. Estudio de tomografía computarizada coronaria y cardiorresonancia de estrés negativo	79
Figura 28. Falso positivo de la tomografía computarizada coronaria y la cardiorresonancia de estrés	80
Figura 29. Falso negativo de la tomografía computarizada coronaria y la cardiorresonancia de estrés	80
Figura 30. Mapa de actividades de la secuencia asistencial	82
Figura 31. Modelización del programa de actuación	83
Figura 32. Medida de efectividad del caso base	100
Figura 33. Falso negativo de la angiografía coronaria invasiva	107
Figura 34. Utilidad de la cardiorresonancia de estrés en el seguimiento postratamiento	109

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Valoración de la severidad de la estenosis coronaria	50
Tabla 2. Estudios multicéntricos de rendimiento diagnóstico de la tomografía computarizada coronaria	51
Tabla 3. Rendimiento de los métodos de imagen en la detección de enfermedad isquémica coronaria	58
Tabla 4. Potencia de las técnicas de imagen	58
Tabla 5. Severidad funcional de la estenosis según la reserva fraccional de flujo	60
Tabla 6. Características de los pacientes estudiados	72
Tabla 7. Resultados de la tomografía computarizada coronaria	88
Tabla 8. Resultados de la cardiorresonancia de estrés	89
Tabla 9. Resultados de la angiografía coronaria invasiva	90
Tabla 10. Isquemia coronaria relevante en la tomografía computarizada coronaria y la cardiorresonancia de estrés	91
Tabla 11. Enfermedad ateromatosa relevante en la tomografía computarizada coronaria y la angiografía coronaria invasiva	92
Tabla 12. Tablas 2×2 que valoran la tomografía computarizada coronaria respecto a la angiografía coronaria por paciente y territorios	93
Tabla 13. Isquemia coronaria relevante en la cardiorresonancia de estrés y la angiografía coronaria invasiva	94
Tabla 14. Tablas 2×2 que comparan la cardiorresonancia de estrés con la angiografía coronaria por paciente y territorios	94
Tabla 15. Hallazgos en las combinaciones de los diferentes procedimientos	95
Tabla 16. Resumen del número de pacientes y territorios afectados en alguno de los procedimientos	96
Tabla 17. Tablas 2×2 que evalúan la combinación tomografía computarizada coronaria-cardiorresonancia de estrés frente a la angiografía coronaria por paciente y territorios	97
Tabla 18. Comparación de la precisión diagnóstica de los distintos métodos (I)	98
Tabla 19. Comparación de la precisión diagnóstica de los distintos métodos (II)	98
Tabla 20. Resultados del análisis de sensibilidad	101

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ABCOR	Área bajo la curva operador-receptor
ACI	Angiografía coronaria invasiva
ARM	Angiorresonancia magnética coronaria
CD	Arteria coronaria derecha
CI	Cardiopatía isquémica
CPN	Cociente de probabilidad negativo
CPP	Cociente de probabilidad positivo
CRM	Cardiorresonancia magnética de estrés
CTC	Tomografía computarizada multicorte coronaria
CUS	Ecocardiografía de estrés
CX	Arteria circunfleja
DA	Arteria descendente anterior
EAC	Enfermedad arterial coronaria
ECG	Electrocardiograma
ECVA	Episodio cardiovascular adverso
EIC	Enfermedad isquémica coronaria
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
IC	Intervalo de confianza
IVUS	Ecocardiografía endovascular
MIP	Proyección de intensidad máxima
MPR(c)	Reconstrucción multiplanar (curva)
OM	Arteria obtusa marginal
ORD	Razón de probabilidad diagnóstica
PA	Presión arterial
PET	Tomografía por emisión de positrones
RCEI	Relación coste-efectividad incremental
RFF	Reserva fraccional de flujo
SPECT	Tomografía computarizada por emisión monofotónica
TCO	Tomografía de coherencia óptica
UA	Unidades Agatston
UH	Unidades Hounsfield
VI	Ventrículo izquierdo
VN	Verdadero negativo
VP	Verdadero positivo
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VR	Reconstrucción volumétrica
=	Igual a
>	Mayor que
≥	Mayor o igual que
<	Menor que
±	Más menos
%	Por ciento
‰	Por mil

INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La enfermedad isquémica coronaria (EIC) es la manifestación más prevalente de las enfermedades cardiovasculares. La asociación entre la ateromatosis coronaria y el dolor torácico fue demostrada a principios del siglo XX por Eric, que estableció la relación clásica entre los cambios patológicos y del electrocardiograma (ECG), aunque el término cardiopatía isquémica (CI) fue acuñado por primera vez en 1886 por Osler [1]. La CI como manifestación clínica de la aterosclerosis coronaria (que provoca un estrechamiento de los vasos y una restricción del aporte sanguíneo al miocardio) ocasiona el mayor número de muertes (30 %) dentro del grupo de enfermedades cardiovasculares. En España es actualmente la primera causa específica de mortalidad en hombres y la segunda en mujeres (42,5 % de fallecimientos) tras los accidentes cerebrovasculares, con una tasa de mortalidad de 149 por 100 000 habitantes en 2012. Aunque es de las más bajas del mundo (figura 1), la CI fue la responsable ese año de 34 751 muertes (8,6 % de todas las defunciones) [2-4], de las cuales más de la mitad se produjeron antes de que los pacientes llegaran a un hospital. Supone igualmente una causa muy frecuente de ingreso hospitalario y genera un número importante de enfermos crónicamente discapacitados, sobre todo de ancianos. La isquemia es un predictor de un resultado adverso (infarto agudo de miocardio) por lo que su detección es parte importante de las líneas de estrategia diagnóstica.

Se desconoce la prevalencia real de la EIC, aunque se presume alta por el aumento de la diabetes tipo 2 y la obesidad, el envejecimiento de la población y la utilización de tratamientos eficaces en la reducción de la letalidad del infarto agudo de miocardio (en Europa se estima que de 20 a 40 000 personas por millón sufren angor). La CI se ha convertido así en una enfermedad crónica con 41 500 nuevos casos estimados por año, que ocasiona un fuerte impacto en el sistema sanitario por el aumento constante de la demanda asistencial y su elevado coste económico y social (supone un 56 % del gasto hospitalario y un 20 % del farmacéutico y da lugar a un 24 % de las pérdidas en productividad) [4].

El diagnóstico incorrecto de la EIC, incluyendo los efectos adversos y el tratamiento inapropiado, ha conducido a la sobreutilización de los métodos de imagen y al aumento del gasto sanitario en la última década [5]. En el contexto actual se hace imprescindible elegir procedimientos fiables y coste-efectivos que permitan estratificar el riesgo de los pacientes, detectar precozmente la patología, minimizar sus consecuencias, mejorar los resultados para el individuo y la sociedad y ayudar a la asignación optimizada de unos recursos cada vez más escasos. Esto es especialmente importante en áreas de salud de pequeño-mediano tamaño que atienden a una población dispersa y envejecida y que cuentan con una infraestructura diagnóstica limitada.

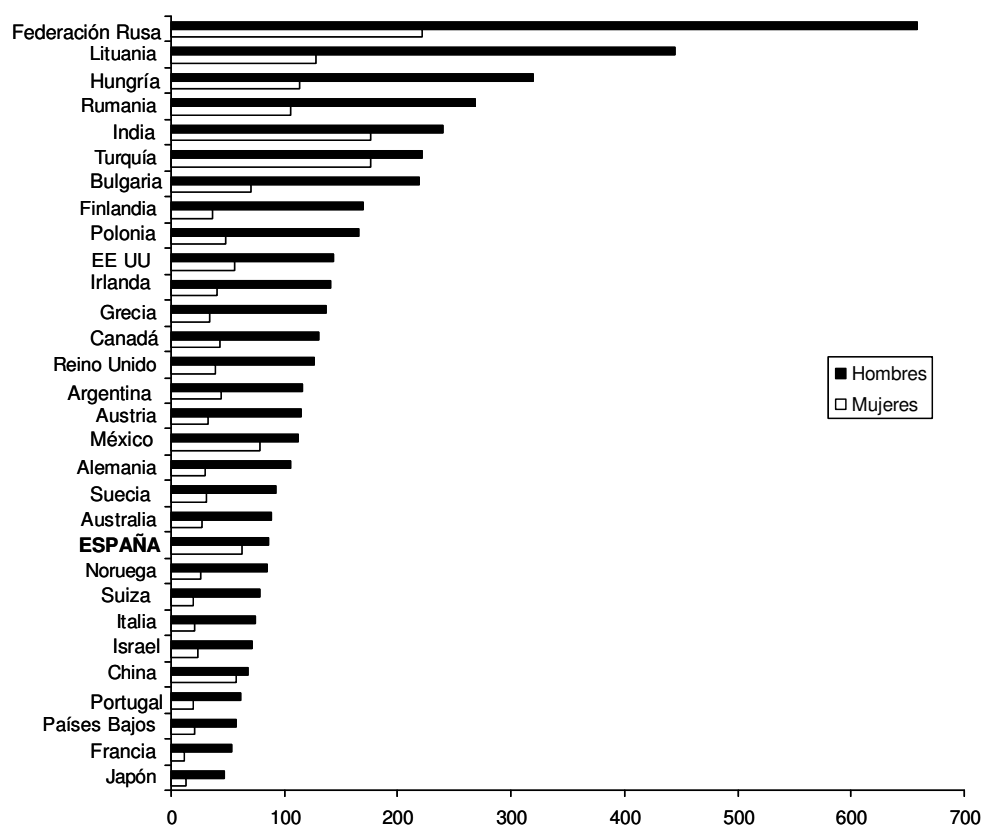


Figura 1. Tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica por 100 000 habitantes ajustadas por edad en diferentes países. (Fuente: <http://www.who.int/research/es/>).

2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA

El corazón es un órgano aerobio que depende de un suministro adecuado de sangre oxigenada para realizar su función (las células miocárdicas se contraen y relajan 60-90 veces por minuto). En la oxigenación miocárdica intervienen varios factores:

A) Determinantes del consumo miocárdico de oxígeno:

- Masa miocárdica ventricular.
- Carga de trabajo miocárdico (influida por la frecuencia cardiaca -FC- y la presión arterial sistémica -PA-).
- Tensión de la pared miocárdica (dependiente del volumen sistólico).
- Contractilidad.

B) Determinantes del aporte de oxígeno al miocardio:

- Concentración arterial de oxígeno (dependiente del hematocrito y la concentración de hemoglobina).
 - Tamaño de la luz vascular.
 - Flujo sanguíneo coronario (influido por la presión de perfusión y la resistencia de las arteriolas distales, con gran capacidad de dilatación).
- En un corazón normal, el miocardio del ventrículo izquierdo (VI) se perfunde durante la diástole, cuando la presión es de unos 80 milímetros de mercurio en las arterias coronarias y de 0 a 5 en la cavidad ventricular (durante la sístole no existe flujo o está invertido porque la presión coronaria es menor que la ventricular). La circulación coronaria está sometida a mecanismos de ajuste de las necesidades de oxígeno del miocardio en cada momento y que pueden resumirse en: a) un mecanismo pasivo, que depende de la diferencia de presión entre la aorta y la aurícula derecha; b) un mecanismo activo autorregulable, donde interviene el metabolismo anaerobio con el aumento de ácido láctico y la degradación de adenosintrifosfato (capaz de aumentar el flujo de 80 a 400 mililitros por 100 gramos de músculo cardíaco); c) un mecanismo hormonal (adrenalina y noradrenalina); y d) un mecanismo neurógeno simpático (y probablemente vagal) [6].

La isquemia miocárdica, resultado de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno, implica una menor disponibilidad de nutrientes y una eliminación insuficiente de metabolitos. El consumo de oxígeno aumenta en la hipertensión, la hipertrofia del VI y la taquicardia (el acortamiento diastólico subsiguiente reduce la perfusión miocárdica), y su aporte disminuye en la hipotensión, la anemia o cuando el flujo sanguíneo disminuye por vasoespasmo, estenosis u oclusión arterial.

La causa más frecuente de insuficiencia coronaria es la reducción del flujo sanguíneo por ateromatosis (proliferación fibrocelular de la íntima con acumulación de lípidos) de las grandes arterias epicárdicas, con aumento de la resistencia vascular y vasoconstricción desencadenada por la disfunción del endotelio [7]. Segundos después de la obstrucción de la arteria se produce una dilatación del lecho vascular subendocárdico distal a la estenosis para proporcionar un flujo normal en reposo. En estrés se dilatan los vasos subepicárdicos y subendocárdicos, excepto los que ya lo estaban basalmente y que, por tanto, habían agotado su reserva vasodilatadora. Esta situación conlleva un fenómeno de robo de flujo y desencadena una secuencia temporal de eventos denominada cascada isquémica [8] (figura 2), con anomalías del metabolismo miocárdico (glucólisis anaerobia y producción de lactato) seguidas de la alteración de la relajación diastólica ventricular y la disfunción sistólica.

Finalmente aparecen los cambios en el ECG (descenso del ST) que preceden al dolor torácico (angina). El angor puede llegar a ser de reposo si la estenosis es tan importante que disminuya incluso la perfusión basal o en casos de vasoespasmo (angina de Prinzmetal); también puede afectar a los vasos distales más pequeños, como ocurre en la diabetes. La isquemia se hace irreversible después de 30 minutos, cuando se establece la necrosis del miocardio, y progresa desde el subendocardio hacia el subepicardio. El subendocardio es la capa funcionalmente más activa del miocardio, pero su reserva de perfusión es baja por el propio mecanismo de contracción y la terminación más fina y distal de los vasos, lo que la hace más vulnerable a las deficiencias de oxígeno.

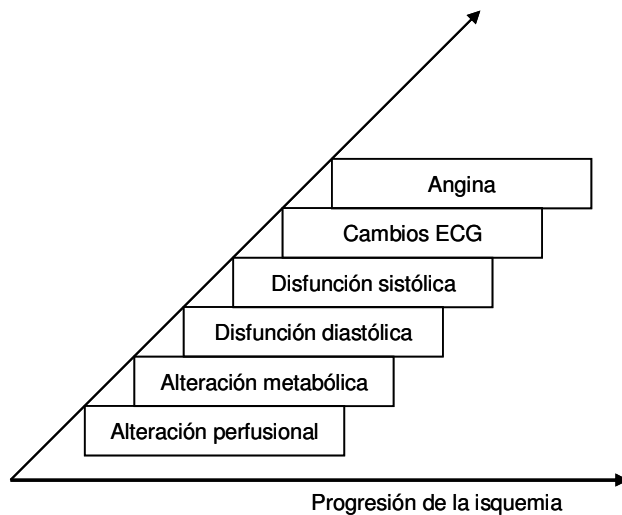


Figura 2. Cascada isquémica. ECG: electrocardiograma.

La cascada isquémica es la base de la imagen funcional de estrés y además explica la mayor sensibilidad de las técnicas que detectan el déficit perfusional (el signo más precoz) frente a la mayor especificidad de las que identifican el empeoramiento de la contractilidad de la pared del VI [9, 10] (figuras 3 y 4).

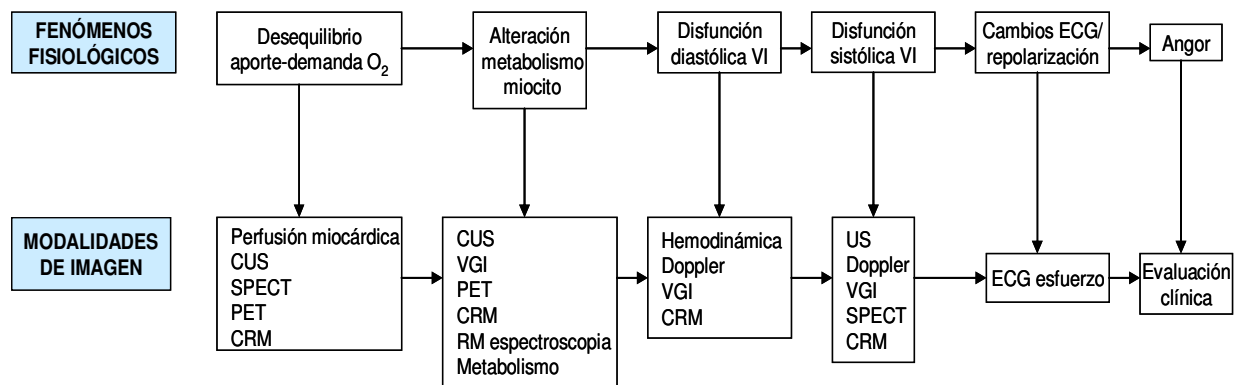


Figura 3. Diagrama de la sucesión de fenómenos fisiológicos que se producen durante la isquemia miocárdica y correlaciones de imagen. O₂: oxígeno. VI: ventrículo izquierdo. ECG: electrocardiograma. CUS: ecocardiografía de estrés. VGI: ventriculografía isotópica. SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica. PET: tomografía por emisión de positrones. CRM: cardi resonancia magnética de estrés.

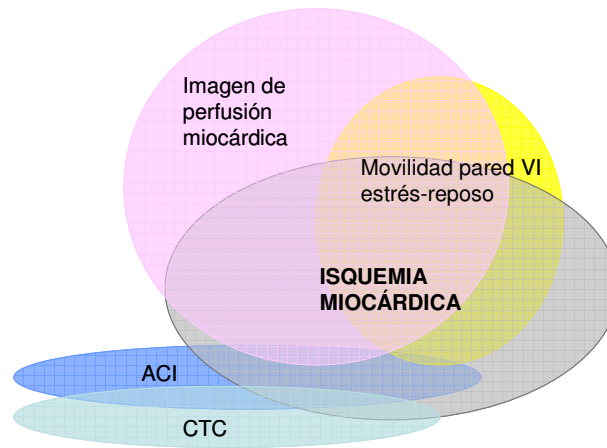


Figura 4. Diagrama de Venn que ilustra la relación entre la carga de isquemia en el miocardio y los diferentes métodos de imagen. Las alteraciones de la contractilidad de la pared ventricular se corresponden con una mayor carga isquémica, mientras que la angiografía detecta enfermedad arterial coronaria en presencia de diferentes grados de isquemia. VI: ventrículo izquierdo. CTC: tomografía computarizada multicorte coronaria. ACI: angiografía coronaria invasiva.

3. MANIOBRAS DE PROVOCACIÓN DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Para provocar isquemia cuando hay una obstrucción coronaria se emplean dos tipos de maniobras:

3.1. *Inotrópicas*

Basadas en el aumento de la demanda de oxígeno. Este es el mecanismo de actuación del esfuerzo físico, que puede ser dinámico (en cinta rodante o cicloergómetro, según las preferencias del explorador) o isométrico (dinamómetro), de la estimulación auricular y de fármacos adrenérgicos como la dobutamina. El ejercicio dinámico en cinta sin fin (protocolo de Bruce: fases de 3 minutos con aumento progresivo de la velocidad y pendiente de la cinta) es el procedimiento utilizado para el diagnóstico inicial de la isquemia en la mayor parte de los laboratorios de cardiología, ya que es el más fisiológico, seguro, barato y simple de realizar, está ampliamente disponible y validado e informa sobre la capacidad funcional del sujeto. La carga puede regularse adecuadamente, la respuesta cardiovascular es progresiva y se alcanzan valores de doble producto más altos a expensas sobre todo de la FC. Con la bicicleta (protocolo de la Organización Mundial de la Salud: carga inicial de 25 vatios e incrementos de 25 cada 3 minutos) la respuesta cronotrópica es menos intensa pero se logra un mayor aumento de las cifras de PA. La escala pronóstica de Duke, que tiene en cuenta el tiempo de

ejercicio en un protocolo de Bruce (o su equivalente en capacidad funcional estimada en protocolos alternativos), los cambios isquémicos del ECG y la angina inducida por el ejercicio, es la más utilizada sobre los datos de una prueba de esfuerzo.

El ejercicio físico se puede imitar con dobutamina. Es un agente simpaticomimético betaagonista que, a dosis bajas, incrementa la contractilidad y a dosis altas, la PA y la FC y, por tanto, el consumo de oxígeno. Se administra en infusión continua a dosis iniciales de 10 microgramos por kilogramo y minuto (5 si hay alteraciones de la contractilidad basal) aumentando a 20, 30 y 40 cada 3 minutos; se pueden añadir 0,25-2 miligramos de atropina si con la dosis máxima de dobutamina no se alcanza la FC submáxima ($[220 - \text{edad}] \times 0,85$). El estudio se realiza en diferentes fases con monitorización continua del ECG y la PA (basal; dosis baja; dosis alta o cualquier dosis a la que se alcance la FC objetivo o se produzcan alteraciones de la contractilidad; y recuperación).

Se deben evitar los betabloqueantes al menos 24 horas antes de la prueba y acudir a la misma en ayunas. La vida media plasmática de la dobutamina es de 2-3 minutos y los betabloqueantes intravenosos (atenolol) revierten su efecto. Los efectos adversos ocurren en un 10 % de los casos e incluyen ansiedad, temblor, náuseas, hipotensión por obstrucción dinámica del tracto de salida del VI (complicación específica), dolor precordial, arritmias ventriculares (complicación más frecuente) e infarto de miocardio. El fármaco está contraindicado en fibrilación auricular no controlada, arritmias ventriculares y supraventriculares severas, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis aórtica grave, miocarditis, pericarditis, hipertensión arterial severa, infarto de miocardio reciente o angor inestable. La atropina, por su parte, no debe administrarse en casos de glaucoma, uropatía obstructiva o miastenia grave.

3. 2. Vasodilatadoras

Son maniobras basadas en la redistribución del flujo. Se emplean el dipiridamol o la adenosina, que originan un flujo heterogéneo con fenómeno de robo coronario. Durante el estrés y por activación de los receptores α_2 se reduce la resistencia arterial (sobre todo en los vasos más pequeños) y la dilatación es máxima. Esto aumenta hasta 3-5 veces el flujo en las coronarias sanas (reserva coronaria). Pero las arterias estenosadas, que ya estaban dilatadas en reposo para

mantener la oxigenación miocárdica, no pueden dilatarse más: la presión cae en el lecho distal, lo que reduce la perfusión del endocardio (robo vertical); además, el aumento de la reserva coronaria redirecciona el flujo, disminuyéndolo en el territorio enfermo (robo horizontal).

Estos fármacos tienen cierto efecto adicional sobre la resistencia sistémica, con descenso de la PA e incremento reflejo de la FC que pueden contribuir también a la isquemia miocárdica [11], y sobre el movimiento de la pared ventricular, aunque no modifican la carga de trabajo de forma directa. Los dos agentes se administran por vía intravenosa: la adenosina es un vasodilatador directo que estimula la producción del monofosfato de adenosina cíclico, mientras que el dipiridamol actúa de forma indirecta impidiendo la degradación de la adenosina por bloqueo de la adenosina deaminasa (su efecto vasodilatador puede variar según el metabolismo hepático individual, por lo que su sensibilidad y especificidad son algo peores) (figura 5).

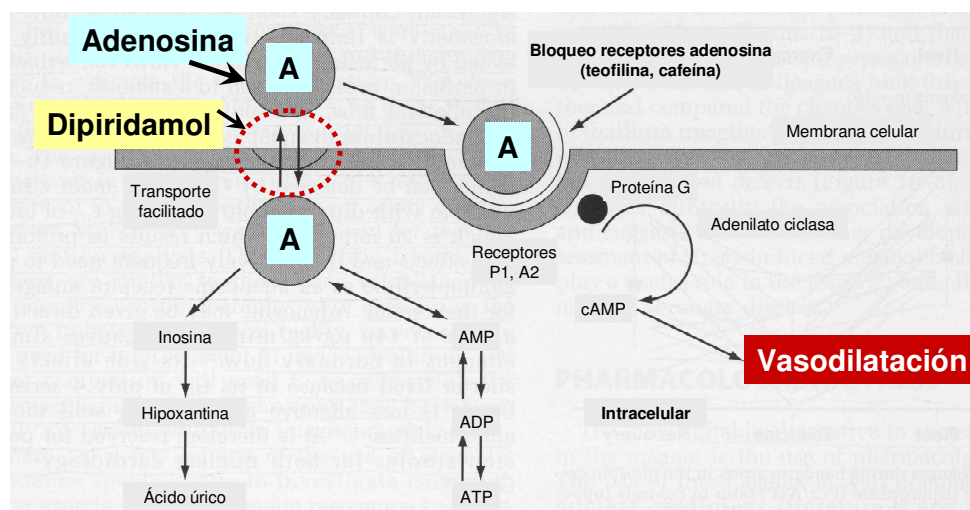


Figura 5. Mecanismo de acción de los vasodilatadores. cAMP: monofosfato de adenosina cíclico. AMP: adenosinmonofosfato. ADP: adenosindifosfato. ATP: adenosintrifosfato.

La ventaja de la adenosina es su vida media corta (menos de 10 segundos frente a las 10 horas aproximadas del dipiridamol): los efectos secundarios, si aparecen, son breves y, en cualquier caso, tres veces menos corrientes que con la dobutamina. Los más comunes (5 % de los casos) incluyen disnea, dolor precordial, palpitaciones (taquicardia sinusal), cefalea, náuseas, mareo y rubor facial; menos

frecuentes (1 %) pero potencialmente más graves son el broncoespasmo, la hipotensión, bloqueos de alto grado y bradiarritmias. Todos ellos son reversibles con aminofilina endovenosa, que es el antídoto específico (desplaza la adenosina de sus receptores). Es recomendable disponer también de nitroglicerina para el tratamiento de la isquemia prolongada, de atropina y adrenalina para las bradiarritmias sintomáticas y de expansores del plasma para casos de hipotensión severa [12].

Los vasodilatadores están contraindicados en hiper o hipotensión grave, infarto de miocardio reciente, angina inestable, hiperreactividad bronquial (especialmente asma por el riesgo de broncoespasmo), disfunción sinusal y bloqueo sinoauricular o auriculoventricular avanzado. Últimamente se ha introducido el regadenosón (vasodilatador selectivo) que, a diferencia de la adenosina y el dipiridamol, se puede usar aislada o simultáneamente con el ejercicio en pacientes con insuficiencia respiratoria leve o moderada por sus menores efectos secundarios.

El dipiridamol se administra a dosis de 0,84 miligramos por kilogramo de peso corporal a lo largo de 4 minutos y alcanza su efecto máximo a los 2 minutos de finalizada la infusión, momento en que comenzará el estudio de perfusión. Se recomienda evitar el consumo de café, té, chocolate o xantinas 24 horas antes, pues antagonizan el efecto vasodilatador. En la medida de lo posible también conviene retirar los betabloqueantes y los calcioantagonistas con efecto cronotrópico negativo (tipo verapamil o diltiazem). El estudio se realiza en varias fases con registro del ECG y la PA (basal; a los 4-6 minutos o cuando aparezcan alteraciones de la contractilidad; y recuperación tras eufilina).

El ejercicio es más seguro que el estrés farmacológico y el estudio con vasodilatadores más que con dobutamina. El valor diagnóstico de ambos fármacos es similar (la dobutamina es algo más sensible y los vasodilatadores más específicos), por lo que la elección de uno u otro vendrá determinada por sus contraindicaciones y la experiencia del explorador. En todos los casos los pacientes deben conocer los riesgos potenciales de cada procedimiento detallados en un consentimiento informado.

4. EVALUACIÓN INTEGRAL DEL DOLOR TORÁCICO DE ORIGEN CORONARIO Y DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

El abordaje inicial del paciente se hace con la historia clínica, el ECG de 12 derivaciones, los marcadores bioquímicos y la prueba de esfuerzo. Además es necesario identificar los factores de riesgo individual para enfermedad arterial coronaria (EAC) como la edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica en parientes de primer grado menores de 60 años, la diabetes mellitus, el tabaquismo y la obesidad, en los que se basa el modelo de Framingham [13-15]. Estos factores parecen acelerar la evolución de la enfermedad en sujetos con tendencia general a padecerla y a la inversa, el cambio en el estilo de vida retrasa su aparición a edades más tardías. A continuación se aplican modelos predictivos clínicos para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo bajo, medio o alto en cuanto al desarrollo de episodios cardiovasculares futuros mortales o no [16-19].

Paradójicamente, estos se presentan con mayor frecuencia en el grupo de personas de riesgo moderado (hombres mayores de 40 años y mujeres de más de 65 con riesgo absoluto anual del 1-3 % o del 10-20 % en 10 años de sufrir un episodio cardiovascular), que es cuantitativamente el más numeroso: el 68 % de los eventos ocurre en el 40 % de los pacientes. Esta población supone el 20-30 % de los ingresos en urgencias por dolor torácico, por lo que la valoración precoz y precisa de lesiones coronarias y su relevancia hemodinámica es esencial [20-24].

Y las mujeres requieren una consideración aún más cuidadosa: primero porque su perfil de riesgo, la carga de disfunción microvascular y la morbilidad por EAC son mayores que en los varones, independientemente de la edad; segundo, porque los datos epidemiológicos indican que los primeros síntomas de angina tienden a presentarse unos 10 años después en ellas y que el primer infarto de miocardio es unos 20 años más tardío (debido en parte a la función cardioprotectora de los estrógenos); por último, porque la especificidad de las pruebas de esfuerzo para detectar EAC importante es menor que en los varones (65 % frente a 75-90 %), sobre todo si la sintomatología es atípica. El estudio del corazón femenino también es más difícil porque es más pequeño, existen artefactos de atenuación mamaria, efectos falsamente positivos de los estrógenos en el ECG de esfuerzo y comorbilidades relacionadas con la edad que limitan la tolerancia al ejercicio,

razones que han llevado a un menor diagnóstico y al tratamiento más tardío de la EIC [15, 25, 26].

En la población de riesgo intermedio es deseable además detectar la aterosclerosis tanto incipiente (pues ayuda a prevenir su progresión mediante una modificación intensiva del estilo de vida) como avanzada (marcador de episodios cardiovasculares), especialmente si hay discrepancias en la estimación del riesgo con los factores tradicionales [27, 28].

La calcificación es un proceso activo, organizado y regulado por el que precipita hidroxapatita en las paredes arteriales enfermas (no en los vasos normales) y representa el estadio final en el desarrollo de la ateromatosis. La enfermedad evoluciona desde las placas vulnerables, más voluminosas, con amplio centro lipídico, macrófagos abundantes y asociadas a remodelado externo (expansivo o positivo) de la pared del vaso, a lesiones estables, con cápsula fibrosa gruesa y abundantes células musculares lisas y colágeno; el remodelado en este caso es interno (constrictivo), con estrechamiento de la luz arterial y, a la larga, responsable de la isquemia y el angor [29].

La cantidad de calcio depositado en las paredes vasculares se relaciona con la severidad y extensión de la EAC, aumentando la posibilidad de estenosis significativa (reducción luminal de al menos un 50 %), de alteraciones de la perfusión miocárdica (31 %) y de sufrir un episodio cardiovascular (4,4 veces más, con un riesgo anual del 2,4 %) [27, 30]. Y a la inversa, la ausencia de calcio coronario tiene un alto valor predictivo negativo para excluir patología obstructiva (mayor del 95 %), asociándose a una baja probabilidad de sucesos futuros (0,4%) [31, 32]. Sin embargo, el riesgo no desaparece por completo: las placas blandas inestables (5 veces más numerosas que las calcificadas y origen de episodios agudos) se presentan aisladamente en el 6 % de los individuos de riesgo intermedio y se ha visto que un 7-17 % de pacientes sintomáticos con calcio escaso tiene enfermedad significativa [29, 33].

La carga cálcica se convierte así en un factor de riesgo adicional e independiente de gran relevancia epidemiológica y pronóstica [34], aunque no se corresponda con el grado de estenosis (en un intento de mantener la permeabilidad, la arteria aumenta su diámetro conforme la placa crece). La estratificación del riesgo a largo plazo mejora cuando se añade una prueba de detección de isquemia.

Las decisiones clínicas en un individuo con EIC se toman según la severidad de sus síntomas y la magnitud de la isquemia miocárdica inducida, que predice un resultado adverso. La estrategia diagnóstica irá por tanto dirigida a detectar estenosis limitantes del flujo, con impacto hemodinámico relevante en la perfusión miocárdica.

Como se ha comentado, la prueba de esfuerzo es la primera a utilizar para obtener información sobre las respuestas sintomática, hemodinámica y del ECG al estrés [35]. Pero existen circunstancias limitantes como la hiperventilación, la incapacidad funcional del paciente (uno de los predictores más poderosos de mortalidad) o alteraciones del ECG basal (preexcitación, bloqueos de rama, hipertrofia del VI). Su sensibilidad y especificidad son bajas (68 % y 77 % respectivamente), sobre todo en ancianos, mujeres y en enfermedad monovaso [36, 37]. Esto se explica porque una estenosis arterial no implica necesariamente la isquemia de una región miocárdica sino que más bien señala la posibilidad de una menor capacidad de reserva coronaria regional; porque las alteraciones electroquímicas pueden no ocurrir hasta que se ha producido cierto deterioro del estado contráctil y, por tanto, algún grado de isquemia; y porque el efecto de la irrigación colateral del miocardio distal a una estenosis y la magnitud de la enfermedad de los vasos de pequeño calibre son difíciles de interpretar.

Por eso, si el resultado de la ergometría convencional no es concluyente o interpretable, o discrepa del cuadro clínico (dolor sugestivo y prueba de esfuerzo negativa), cosa que sucede hasta en un 20 % de los casos, se recurre a las técnicas de imagen para aumentar la certeza diagnóstica, mejorar la estratificación del riesgo y definir el pronóstico del paciente [20]. Los diferentes métodos disponibles para investigar el dolor retroesternal de etiología coronaria se clasifican en:

1) Incruentos:

a) Valoración del significado funcional de la estenosis coronaria:

- Ecocardiografía de estrés (CUS).
- Estudios isotópicos de perfusión miocárdica, que incluyen la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET).
- Cardiorresonancia magnética de estrés (CRM).

b) Visualización directa de las arterias coronarias:

- Cuantificación del calcio coronario.
- Tomografía computarizada multicorte coronaria (CTC).
- Angiorresonancia magnética coronaria (ARM).

2) Invasivos:

- Angiografía coronaria invasiva (ACI).
- Reserva fraccional de flujo (RFF).
- Ecocardiografía endovascular (IVUS) y tomografía de coherencia óptica (TCO).

5. VALORACIÓN DEL SIGNIFICADO FUNCIONAL DE LA ESTENOSIS CORONARIA

5.1. Ecocardiografía de estrés

La CUS es la prueba más empleada en la práctica clínica por su accesibilidad, seguridad, rapidez, aplicabilidad, portabilidad y coste-eficacia. Permite la adquisición de imágenes cardíacas de calidad en múltiples planos y en tiempo real sin irradiar al paciente, comparando el reposo con el estrés (tras ejercicio o dobutamina) (figura 6). La visualización de las alteraciones de la contractilidad segmentaria durante la isquemia (disminución de la amplitud y velocidad de excursión del endocardio y pérdida del engrosamiento sistólico) puede completarse con análisis más sofisticados de la función ventricular regional (Doppler tisular, seguimiento de marcadores acústicos *-speckle-* o ecocardiografía tridimensional) y con el estudio de la perfusión miocárdica, usando microburbujas de gas como agentes de contraste (cuya distribución será escasa o nula en las zonas de miocardio con flujo sanguíneo reducido) [38-40]. En este último caso lo que realmente se analiza es el volumen sanguíneo miocárdico de las arteriolas de pequeño calibre y los capilares (integridad de la microcirculación): toda variación de volumen sanguíneo se acompaña de una modificación de la concentración de microburbujas y, en consecuencia, de la intensidad de señal del contraste. El estudio de la perfusión en tiempo real es sensible, sencillo y rápido, pero la estimación visual es subjetiva y los métodos de cuantificación aún no se han estandarizado. También se ha postulado el Doppler transtorácico para detectar flujo en las tres coronarias principales; la medida de la

reserva de flujo coronario en la arteria descendente anterior (cociente entre la velocidad de flujo diastólica tras la hiperemia inducida por vasodilatadores y la velocidad de flujo diastólica basal) ha demostrado su valor predictivo en pacientes con sospecha de alteración microvascular [41].

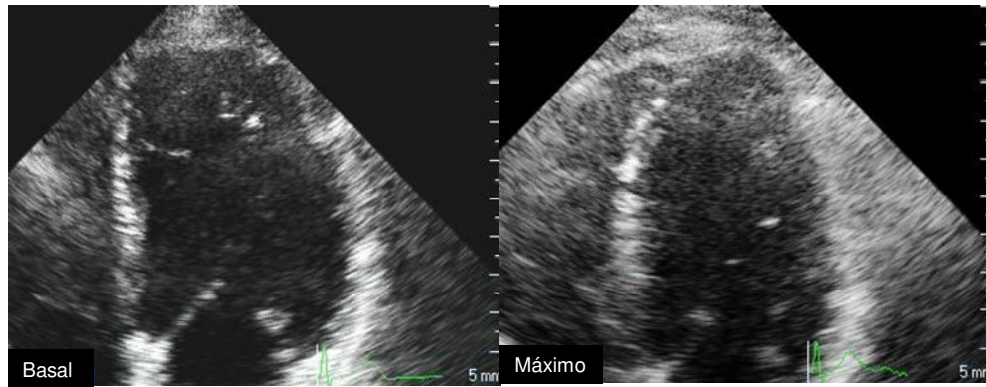


Figura 6. Ecocardiografía de estrés con dobutamina.

Uno de los principales problemas de la CUS (10 %) es la mala ventana acústica, sobre todo en casos de enfermedad pulmonar, obesidad o cirugía torácica previa (situaciones en las que la prevalencia de EAC es mayor). Esta limitación persiste a pesar del segundo armónico, que elimina artefactos, o de la administración de ecopotenciadores para delinear el borde endocárdico. El movimiento anómalo del septo interventricular secundario a un bloqueo de rama izquierda también dificulta la detección de disfunciones contráctiles en esa localización. Además, hay que señalar que estas exploraciones requieren un importante periodo de aprendizaje para su interpretación correcta [42].

La sensibilidad, especificidad y exactitud global del procedimiento para detectar EIC significativa son respectivamente del 78-85 %, 76-91 % y 85 %, y proporciona información pronóstica independiente y adicional para la valoración del riesgo en individuos con sospecha de esta patología. Si la prueba es negativa, el riesgo de muerte cardíaca o infarto de miocardio es del 0,5-0,8 % [43, 44], mientras que la aparición de alteraciones de la contractilidad segmentaria se asocia a un aumento de episodios adversos en diferentes subgrupos de pacientes (mujeres, ancianos, diabéticos, hipertensos), especialmente si ya hay disfunción del VI en reposo o isquemia extensa [45]. También se ha visto que el pronóstico es peor en sujetos con ecocardiografía de estrés farmacológico normal que en aquellos en los

que la exploración es normal con el ejercicio: la incapacidad para realizar un esfuerzo identifica *per se* a la población de más riesgo, reflejo de una mayor edad y prevalencia de comorbilidades.

5.2. Cardiología nuclear

Los estudios de perfusión isotópica, ampliamente disponibles y extensamente validados en el estudio de la isquemia miocárdica, analizan la captación y distribución de diferentes radiofármacos: una zona miocárdica hipoactiva tras el estrés sugiere hipoperfusión en un territorio, tanto mayor cuanto menor sea la actividad demostrada (figura 7). La SPECT y la PET detectan la EAC limitante del flujo con una sensibilidad del 83-90 % (mayor en patología multivaso, obstrucciones de alto grado y estenosis proximales) y una especificidad del 75-80 % [46]; esta baja especificidad puede ser en parte secundaria a alteración arteriolar, aunque no se traduce en un peor pronóstico [10]. La exactitud diagnóstica es menor en las mujeres (por la elevada prevalencia de enfermedad de un solo vaso, la atenuación asociada a la mama y el menor tamaño del VI) y cuando existe un bloqueo de rama izquierda.

En la PET se emplean isótopos de vida media muy corta y alta energía, lo que disminuye la dosis de radiación y mejora la resolución espacial, temporal y en contraste (por tanto la fiabilidad diagnóstica) respecto a la SPECT; la técnica permite además cuantificar el flujo miocárdico absoluto (en mililitros por minuto y gramo) en reposo y tras la hiperemia inducida por fármacos, particularmente útil en la afectación microvascular y para determinar la extensión y severidad real de la enfermedad multivaso. Pero es cara, no está disponible en muchos hospitales y su análisis suele ser largo y complicado.

Entre las limitaciones de la cardiología nuclear se encuentran la baja resolución espacial, que dificulta la detección de los defectos de perfusión leves y subendocárdicos, y el empleo de elementos radiactivos, que cuestiona su aplicación en los estudios de seguimiento. Además aparecen problemas diagnósticos en obesos (falsos positivos), por interposición de estructuras como la mama o el diafragma (artefactos de atenuación que disminuyen la especificidad de la SPECT), en el esfuerzo submáximo (disminuye la sensibilidad de la SPECT), en arteriopatía difusa (pues se prioriza el territorio irrigado por la estenosis más severa), en la asignación del defecto de perfusión a determinadas lesiones coronarias (si no se conoce la anatomía individual) y en la disfunción endotelial (reducción global del flujo

miocárdico o «isquemia balanceada», que da lugar a falsos negativos en el 13-15 % de los casos) [47]. Las nuevas gammacámaras de SPECT cardiodedicadas ultrarrápidas con detectores de cadmio-cinc y reconstrucción iterativa pueden resolver parte de estos inconvenientes al disminuir el tiempo de adquisición y la dosis de radiación y mejorar la sensibilidad, resolución en contraste y calidad de la imagen.

El valor de estas técnicas reside en su capacidad para determinar la extensión y severidad de las alteraciones perfusionales. Un resultado negativo confiere un riesgo anual menor del 1 % de un evento cardíaco ominoso, que aumenta hasta el 7 % si la prueba es positiva [10]. Desafortunadamente, ni la SPECT ni la PET identifican la aterosclerosis subclínica, de valor pronóstico.

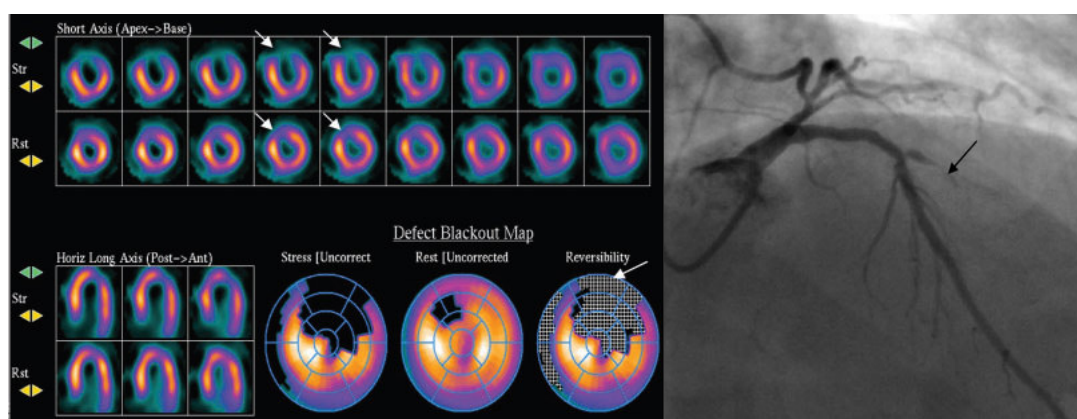


Figura 7. Izquierda: SPECT con isquemia reversible en la pared ventricular anterior (flechas blancas). Derecha, correlación angiográfica: oclusión de una rama diagonal (flecha negra).

5.3. Cardiorresonancia magnética de estrés

La CRM está desbancando a la CUS y la cardiología nuclear en el estudio de la perfusión miocárdica: es reproducible, tiene mejor resolución espacial (1,5 milímetros) y de contraste tisular (delimitación exacta de los bordes endocárdicos, por lo que detecta defectos de la perfusión subendocárdica pequeños y leves), no depende de una ventana ultrasónica ni hay problemas de atenuación, no existe «isquemia balanceada», no irradia y permite un estudio integral anatómico y funcional del corazón, además de la detección de isquemia y necrosis (hasta 5 años antes de que aparezcan las placas de ateroma) [48-52]. Sin embargo, su disponibilidad es aún escasa, requiere la colaboración del paciente y está

contraindicada en casos de claustrofobia o intolerancia al decúbito, implantes ferromagnéticos cerebrales y auditivos, marcapasos y dispositivos automáticos implantables.

La RM se basa en la señal que emiten los núcleos de hidrógeno cuando son sometidos a un campo magnético y excitados mediante pulsos o gradientes de radiofrecuencia. El equipamiento consiste en una sala donde está el imán (habitualmente de una potencia de 1,5 teslas), otra de control con una consola principal desde donde se planifica y realiza el estudio, y una zona de interpretación con una estación de trabajo donde se visualizan y analizan las imágenes; dentro de la sala del equipo hay un inyector de contraste y dispositivos de control oximétrico, del ECG y de la PA compatibles con el entorno magnético que se manejan a distancia desde la sala de control. El individuo se tumba en la mesa del equipo de RM en decúbito supino con los brazos extendidos a lo largo del cuerpo (lo más cómodo para una exploración larga), se le rasura (si procede) o se limpia la piel donde irán los electrodos (para una monitorización óptima), se obtienen los accesos venosos y se le colocan los auriculares del intercomunicador, un timbre avisador y la bobina de superficie (acoplada en fase) centrada en el tórax. La exploración se realiza en apnea respiratoria y sincronizando el ECG con la diástole, con lo que el movimiento cardíaco es mínimo. Se recomienda disponer de un equipo completo de reanimación cardiopulmonar con toma de oxígeno, desfibrilador y todo el material y medicación necesarios para la atención de posibles complicaciones durante el procedimiento.

La isquemia miocárdica se estudia mediante la perfusión con sobrecarga farmacológica tras la administración de un contraste extravascular extracelular paramagnético (gadolinio quelado) [50]. Se trata de un agente relativamente inocuo con una semivida de 90 minutos que difunde rápidamente desde los capilares al intersticio miocárdico y acorta la relajación longitudinal tisular. Por tanto, en las secuencias de perfusión potenciadas en T1, las zonas hipoperfundidas (que reflejan una menor densidad de capilares regionales efectivos y funcionantes) se verán en los primeros minutos como áreas de intensidad de señal disminuida («negras»), a diferencia del miocardio normoperfundido, que aparecerá hiperintenso («blanco») (figura 8). La presencia de hipoperfusión en el subendocardio es más sensible y específica para detectar isquemia que los defectos de perfusión transmurales, y más fácilmente recuperable [53-55]. En raras ocasiones, la afectación microvascular

regional puede dar lugar a un defecto de perfusión en ausencia de obstrucción coronaria epicárdica (como sucede en el síndrome X, diversas miocardiopatías y en el septo en el bloqueo de rama izquierda), y la presencia de circulación colateral puede minimizar un defecto de perfusión, aun con lesiones coronarias significativas [56, 57]. A su vez, en las imágenes tardías, el miocardio normal hipointenso («negro») contrastará con aquellas áreas hiperintensas o «blancas» donde existan alteraciones de la permeabilidad capilar, pérdida de la integridad de la membrana miocitaria, aumento del espacio intersticial o una dificultad para el lavado del contraste.

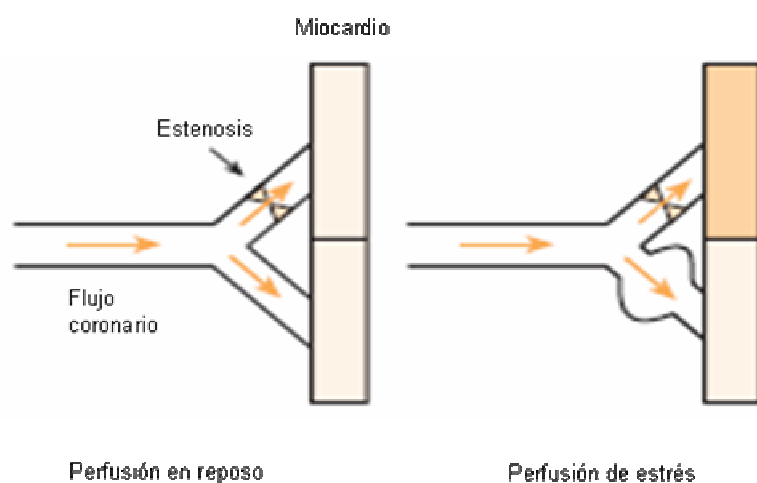


Figura 8. Efecto del vasodilatador sobre la estenosis coronaria. En reposo, la perfusión es normal y ambos segmentos miocárdicos muestran un realce poscontraste similar. Tras la administración del fármaco, la captación del medio de contraste disminuye o está ausente en el segmento irrigado por la arteria obstruida.

Se recomienda utilizar la menor dosis de gadolinio con la que se puedan demostrar diferencias en la perfusión para evitar los artefactos de susceptibilidad magnética (0,1 milimoles por kilogramo de peso corporal) y mantener una relación lineal de la concentración con el índice de relajación longitudinal para que la señal no disminuya por efecto de la saturación [50, 58]. Como efectos adversos del contraste se han descrito náuseas, vómitos, cefalea, urticaria, taquicardia, vasodilatación, hipo e hipertensión y la rara, pero potencialmente mortal, fibrosis sistémica nefrogénica (en casos de insuficiencia renal avanzada), por lo que su administración está contraindicada si el aclaramiento de creatinina es menor de 30 mililitros por minuto. Entre los nuevos usos del gadolinio están la detección de la

fibrosis miocárdica difusa (alteración subclínica en la población de riesgo), que puede ser reversible, y la cuantificación de la matriz extracelular mediante la técnica de contraste en equilibrio y el mapeo T1 paramétrico del miocardio.

Las secuencias de perfusión más usadas son las ultrarrápidas de eco de gradiente muy potenciadas en T1 o las híbridas ecoplanares, que proporcionan la resolución temporal necesaria para obtener imágenes del miocardio en diferentes planos y en 1-2 latidos y la resolución espacial suficiente (2-3 milímetros) para detectar defectos subendocárdicos y leves. Para reducir más el tiempo de exploración, mejorar la resolución y obtener mayor cobertura volumétrica y fases del ciclo cardiaco, se puede adquirir la imagen en paralelo y segmentar el espacio K; en cualquier caso, en la CRM hay que procurar que cada secuencia se ajuste a la FC real y evitar los artefactos de solapamiento al programar la geometría [59, 60].

Se aconseja obtener 3 planos en el eje corto (localizaciones basal, media y apical) y uno en un eje largo del VI que incluya el ápex (2 o 4 cámaras), ya que la extensión del defecto de perfusión se correlaciona con la severidad de la EAC. Cada plano en los ejes cortos y largo se repite al menos 50 veces para cubrir el primer paso de contraste por el miocardio. Si el paciente se taquicardiza, se puede reducir el número de cortes o alternarlos (por ejemplo, incluir 3 cortes en el primer latido, 2 en el segundo, los 3 primeros cortes nuevamente en el tercer latido y los otros 2 en el cuarto, y así sucesivamente).

La captación tardía (a partir de los 5 minutos de inyectado el contraste) se estudia con secuencias eco de gradiente ponderadas en T1 en las que se anula la señal del miocardio. Esta preparación tisular se realiza mediante un pulso de inversión previo de 200 a 400 milisegundos; a la vez, se acorta el tiempo de adquisición para maximizar la sensibilidad al efecto paramagnético del gadolinio. Si es posible, es mejor utilizar secuencias de inversión-recuperación sensibles a la fase que no requieren ajustar el tiempo de inversión y evitan falsos diagnósticos por supresión subóptima de la señal miocárdica [61] (figura 9).

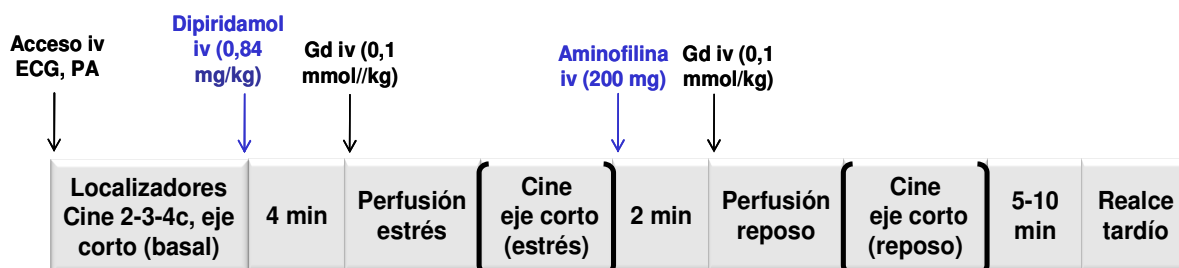


Figura 9. Protocolo de realización del estudio de CRM. Inicialmente se adquiere la perfusión precoz con el vasodilatador y una vez eliminado su efecto, las imágenes en reposo. La exploración se completa con secuencias tardías para detectar zonas de necrosis miocárdica. iv: intravenoso. ECG: registro electrocardiográfico. PA: presión arterial. mg: miligramo. kg: kilogramo. mmol: milimol. Gd: gadolinio. c: cámara. min: minuto. []: opcional.

No solo es importante definir un déficit perfusional en un territorio miocárdico, sino además determinar su relación con la arteria que lo irriga. Así se valora la extensión de la EAC y se identifica el o los vasos responsables de la isquemia. Con fines prácticos y para la sistematización del estudio se suele dividir el VI en 16 segmentos excluyendo el ápex y asumiendo que los anteriores y septales anteriores dependen de la arteria descendente anterior (DA); los laterales de la arteria circunfleja (CX); y los inferiores y septales inferiores de la arteria coronaria derecha (CD) [62] (figura 10).

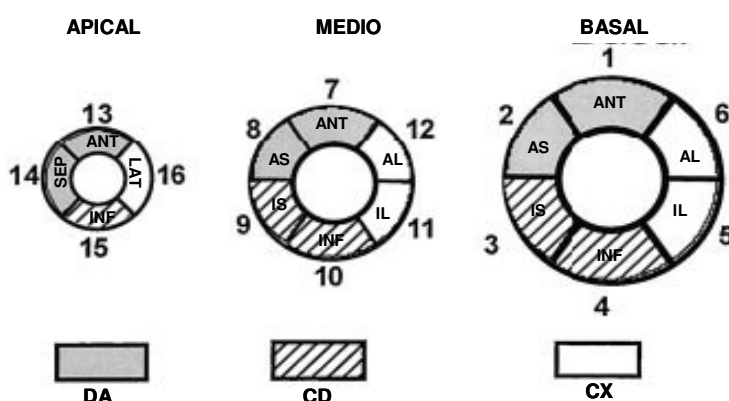


Figura 10. División en segmentos del ventrículo izquierdo (eje corto) y territorio de distribución teórico de los troncos coronarios principales. ANT: anterior; LAT: lateral; INF: inferior; SEP: septal; AL: anterolateral; AS: anteroseptal; IL: inferolateral; IS: inferoseptal. DA: arteria descendente anterior; CD: arteria coronaria derecha; CX: arteria circunfleja.

La perfusión se puede analizar de forma cualitativa mediante la detección visual subjetiva de los defectos existentes (suelen usarse los siguientes criterios de interpretación: que el déficit afecte a más de un tercio del espesor miocárdico en al menos 2 segmentos contiguos, que sea claramente hipointenso respecto al miocardio adyacente y que persista durante más de 3 latidos), o bien de modo semicuantitativo, con curvas de intensidad de señal respecto al tiempo usando programas de procesado. Estas curvas se obtienen seleccionando unas regiones de interés en los diferentes segmentos miocárdicos en los que se dividen los planos basal, medio y apical: por un lado se evalúa el tiempo en que se alcanza la máxima intensidad de señal y por otro, el pico máximo en cada segmento. Las zonas con un déficit de perfusión mostrarán un retraso de la señal y un pico máximo menor que aquellas con una perfusión normal. Aunque la especificidad es mejor (distingue enfermedad mono de multivazo, con sus implicaciones terapéuticas y pronósticas), la sensibilidad es menor, es un proceso laborioso y poco útil en la práctica clínica (no existe consenso sobre cuáles son los mejores protocolos, dosis de contraste o pautas de inyección óptimas) y el desarrollo y difusión de programas específicos de procesado es todavía escaso [63]. Hay que tener en cuenta que el análisis puede verse alterado por heterogeneidades de la señal producidas por las bobinas de superficie, por la forma de administración del bolo de inyección, por los artefactos de flujo valvulares o por los movimientos cardiacos y respiratorios debidos a una mala sincronización del ECG o a una apnea incorrecta.

La cinética de los medios de contraste está determinada por factores fisiológicos tisulares y de flujo y por las propiedades biofísicas del agente. El gadolinio sale rápidamente del lecho vascular y difunde en el espacio extracelular del miocardio; así, las gráficas temporales de la intensidad de señal reflejan una combinación de perfusión y difusión (a su vez influidas por las características del lecho vascular miocárdico), lo que dificulta la determinación absoluta de la perfusión miocárdica. En un estadio precoz predomina la perfusión, pero la relación se invierte posteriormente de manera progresiva. Por ello, y para minimizar el componente de difusión, se recomienda realizar un ajuste lineal de la pendiente ascendente inicial de la curva, empleándolo como el parámetro principal para cuantificar la perfusión. También se ha propuesto crear un índice de reserva de perfusión que mida la diferencia en estrés y reposo; con esto se obtendría un nivel en el cual o por debajo del que se pudieran identificar con seguridad segmentos isquémicos. El desarrollo

de nuevos contrastes intravasculares que permanecen el interior del vaso sin pasar al intersticio o el empleo de gadolinio afín al colágeno miocárdico harían innecesario el estudio durante el primer paso del contraste y podrían mejorar el análisis (semi)cuantitativo de la cinética de la perfusión miocárdica, pero son aplicaciones que aún están en fase de investigación.

Completar la perfusión con las alteraciones contráctiles inducidas por el vasodilatador apenas mejora la capacidad para diagnosticar la EAC, ya que la disminución de la deformación miocárdica solo aparece cuando los defectos perfusionales son importantes (más de un 75 % de transmuralidad) y por tanto fácilmente identificables; no obstante, aportan valor pronóstico adicional al identificar pacientes con isquemia más grave y mejoran la especificidad del procedimiento [64]. Por el contrario, asociar las imágenes de realce tardío aumenta de forma significativa la exactitud diagnóstica (sobre todo la especificidad) y el valor pronóstico de la prueba, pues ponen de manifiesto áreas de necrosis isquémica silente que aparecen como defectos de perfusión fijos (en estrés y condiciones basales) que, de otra forma, serían difíciles de interpretar [55, 57, 65, 66]. En resumen, la exploración será positiva si aparecen defectos en estrés y no en reposo, en estrés o reposo con realce tardío, o únicamente en el realce tardío (figuras 11 y 12).

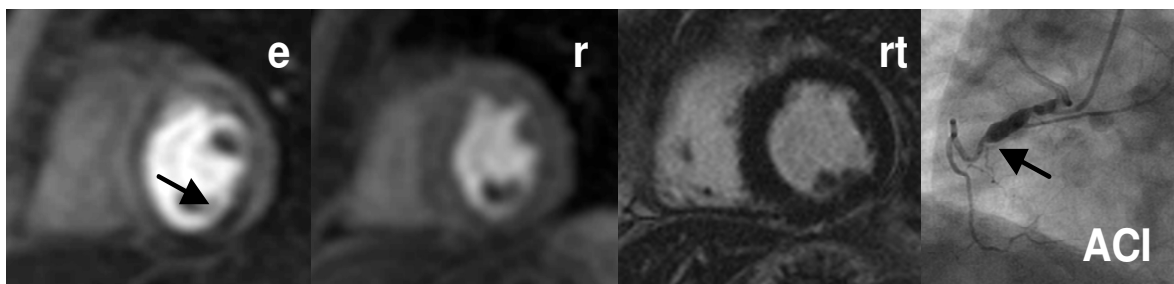


Figura 11. Isquemia inducible: hipoperfusión subendocárdica inferolateral mesoventricular que solo es evidente en el estudio de estrés (flecha en e; r: reposo; rt: realce tardío). Correlación angiográfica: lesión preoclusiva de la coronaria derecha proximal (flecha en ACI).

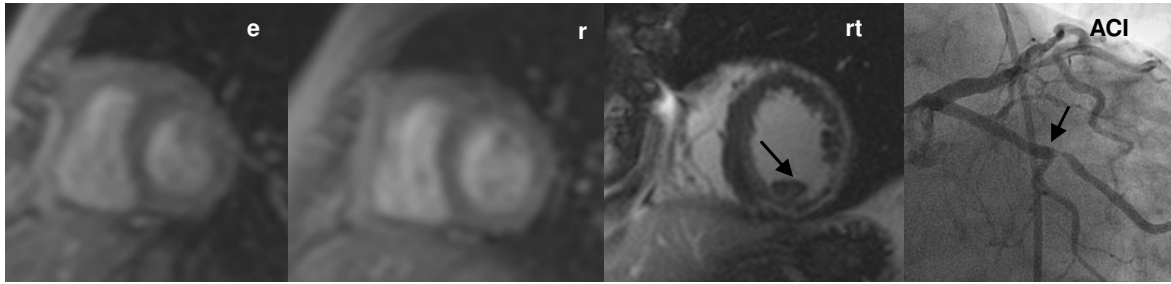


Figura 12. Realce tardío en un infarto transmural inferolateral (flecha en rt), secundario a estenosis en el origen de la arteria obtusa marginal (flecha en ACI). No había déficit perfusional (e: CRM con dipiridamol; r: CRM en reposo).

La fiabilidad de la CRM en el diagnóstico de EIC significativa es del 89 %, con una sensibilidad y especificidad del 86-92 % y el 77-96 % respectivamente [49-51, 53-55, 57, 65, 67-70]. La CRM también ha sido validada con la reserva de flujo coronario, obteniendo una buena correlación ($r \approx 0,86$), que empeora si se la compara con la RFF (normal, puesto que la reserva de flujo coronario está disminuida en la enfermedad microvascular) [71]. Los falsos positivos pueden atribuirse a artefactos de susceptibilidad magnética, de movimiento o por sincronización cardíaca inadecuada [72], que en un futuro podrían solventarse con secuencias más rápidas y gradientes más potentes. Además, la técnica da idea de la extensión de la enfermedad cuando se correlacionan el número de segmentos hipoperfundidos y el de vasos afectados y localiza la coronaria problema en el 95 % de los casos, datos esenciales para determinar qué sujetos se beneficiarán de un cateterismo [48, 73, 74].

Los resultados de la CRM sirven también como predictores independientes de episodios cardiovasculares: a los 3 años la supervivencia libre de enfermedad es del 99 % si la prueba es normal (tasa de sucesos fatales del 0,7-0,8 %) y se ha visto que el riesgo de ocurrencia de nuevos episodios es 12,5 veces mayor si existe isquemia previa [48, 50, 75-78]; esto ha permitido ir más allá de las variables clínicas clásicas en la reclasificación de los pacientes de riesgo intermedio [79].

Entre los posibles avances de la CRM están el desarrollo de métodos que no solo midan el flujo sino el nivel de oxigenación del miocardio sin necesidad de contraste intravenoso [10], la espectroscopia en la evaluación de los pacientes con dolor precordial y coronarias normales, o la cuantificación absoluta del flujo miocárdico, actualmente restringida por la relación no lineal entre la intensidad de

señal tisular tras la inyección de gadolinio y la perfusión miocárdica real [80]. Por último, la imagen molecular con partículas superparamagnéticas de hierro parece ser prometedora en la detección de la carga de macrófagos en las placas de ateroma (marcador de inflamación y de riesgo tromboembólico) [81].

6. VISUALIZACIÓN DIRECTA DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

6.1. *Angiografía coronaria invasiva*

Los primeros estudios de ACI realizados a principios de 1970 demostraron que, si bien para identificar una anomalía del flujo coronario regional debía existir una reducción del diámetro arterial de al menos un 75-80 %, una obstrucción del orden del 50 % podía provocar trastornos del flujo fisiológico y disminuir la reserva de flujo coronario durante una hiperemia inducida con fármacos o durante el ejercicio [82]. Y estos conceptos son los que se tomaron como umbral para clasificar la severidad de una estenosis (aunque como medida aislada es un pobre indicador de la resistencia coronaria, factor determinante en la perfusión miocárdica) e indicar una revascularización, y la referencia con la que a partir de entonces se compararon todas las exploraciones incruentas: si la ACI era positiva, el sujeto tendría realmente una lesión significativa (especificidad del 100 %) y si era negativa, eliminaría en la práctica la posibilidad de estenosis coronaria (sensibilidad del 100 %).

La técnica tiene una excelente resolución espacial (0,16 milímetros) y temporal (33 milisegundos) para mostrar de forma dinámica el relleno progresivo de contraste en el interior de los vasos, permite el estudio funcional de la reserva coronaria mediante las guías de presión, posibilita el tratamiento intervencionista en un solo acto (angioplastia con balón o colocación de endoprótesis para dilatar las arterias) y aporta información sobre el pronóstico del enfermo (la mortalidad anual para las lesiones de un solo vaso es del 0,6 %, cifra que asciende al 1,6 %, 3,6 % y 10 % si la afectación es bi, multivascular o del tronco común izquierdo respectivamente). Sin embargo, tiene dos inconvenientes importantes que reducen su capacidad para predecir episodios cardiovasculares futuros en la población de riesgo intermedio: la primera es la pobre correlación entre la severidad de la estenosis y su significado fisiológico, sobre todo en las consideradas intermedias desde un punto de vista luminológico [83-85], que puede subsanarse con la utilización de guías de presión y el cálculo de la RFF (índice selectivo que identifica

obstrucciones causantes de isquemia con una fiabilidad superior al 90 % cuando es igual o menor de 0,8) [86-88]; la segunda es la valoración limitada de la progresión de la enfermedad en la pared vascular, incluyendo la carga ateromatosa y la placa vulnerable.

Cuando existen dudas sobre la etiología de una obstrucción o la intensidad o longitud del segmento afectado, las técnicas de diagnóstico intracoronario como la IVUS o la TCO pueden ayudar a definir la estrategia terapéutica e influir en la optimización de las intervenciones coronarias percutáneas [89, 90] (figura 13). Ambos métodos proporcionan imágenes transversales de la pared coronaria y aportan información sobre las características de las placas, los trombos murales, la disección de la íntima o las microfracturas de la cápsula fibrosa, mientras que la ACI detecta la enfermedad arterial que penetra en la columna de contraste cuando esta ocupa la luz del vaso. La IVUS es especialmente útil en el tronco común izquierdo, los *ostia* coronarios y la EAC difusa; cuantifica las lesiones ateromatosas sin necesidad de disponer de un segmento proximal normal de referencia y no subestima la cantidad de aterosclerosis cuando el vaso presenta un aumento de tamaño compensador. La complicación más frecuente (2,9 % de los casos) es el espasmo coronario transitorio; rara vez (menos del 1 %) pueden ocurrir oclusión aguda, embolia, disección, trombosis e infarto de miocardio.

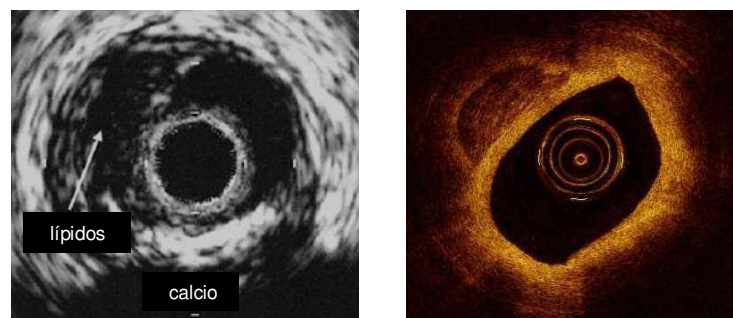


Figura 13. Caracterización de la placa en la ecocardiografía endovascular (izquierda) y la tomografía de coherencia óptica (derecha).

Aunque la ACI es un procedimiento seguro cuando lo practica personal experto, es larga y no está exenta de desventajas. Entre ellas se incluyen la necesidad de hospitalización para la observación posintervención si el acceso es femoral, los riesgos derivados de la punción arterial (rotura de vasos, infección y sangrado), del propio método (con morbilidad del 0,2-1,8 % por disección coronaria

o infarto agudo de miocardio, que puede requerir cirugía urgente, y mortalidad del 0,16 %, que llega al 1 % en pacientes con angor inestable), del uso de contraste yodado (reacciones adversas en el 0,2 %; muerte en el 0,00001 % por descompensación cardiopulmonar en pacientes graves; nefropatía inducida en ancianos), o del empleo de radiaciones ionizantes (dosis equivalente total recibida de 4-8 milisieverts, con riesgo estimado del 0,02 % de aparición de un cáncer fatal en la población general), lo cual, junto a su elevado coste, obliga a restringir sus indicaciones [73, 91]. A pesar de que la ACI diagnóstica se encuentra en una fase de meseta residual o ligeramente decreciente y que los estudios por millón de habitantes en España están muy por debajo de la media europea [92, 93], solo en el 38 % se demuestra enfermedad obstructiva [84] y en un 20 % de los dos tercios de las realizadas cada año no hay patología coronaria evidente, porcentaje que asciende al 40,4 % en las mujeres [94, 95]. Además, el hecho de adoptar como patrón oro un criterio puramente anatómico tiene limitaciones, pues estenosis coronarias menores del 50 % pueden disminuir la RFF en comparación con las arterias normales y alterar la perfusión hasta en un 25 % de los casos [7, 96]. Por ello, la búsqueda de alternativas incruentas ha sido una constante en los últimos años [97].

6.2. Tomografía computarizada multicorte coronaria

La CTC parece reunir las características adecuadas para cumplir esta función. Se trata de una tecnología basada en una serie de detectores de rayos X (64 filas en los equipos disponibles en la mayoría de los hospitales españoles) instalados en un sistema rotacional axial que permiten, mediante el avance continuo de la camilla de exploración, la obtención simultánea con sincronización del ECG de múltiples cortes axiales submilimétricos del corazón en una única apnea, durante 4-6 latidos y en pocos segundos (resolución temporal y espacial alta en el eje longitudinal z) [98]. Dichos cortes conforman un volumen que puede ser reconstruido (habitualmente en diástole, que es la fase del ciclo cardiaco con menos artefactos de movimiento y donde mejor se ven las arterias coronarias), tratado y analizado en cualquier eje mediante su procesado en una estación de trabajo digital con programas específicos.

Para producir rayos X se emplea un pequeño acelerador de electrones que se hacen impactar contra un objetivo metálico. Al chocar y frenar bruscamente, la energía cinética que tenían se emite en forma de un haz cónico de radiación electromagnética (fotones) de alta frecuencia y energía y longitud de onda muy corta, cuya frecuencia depende de la velocidad de los electrones y el metal utilizado. A la salida del tubo de rayos X, cuya tensión debe ser alta (120-140 kilovoltios), se coloca una fina rendija apantalladora de plomo que colima el haz, resultando una especie de abanico fino que es el que atraviesa el corazón. El sistema detector, en posición opuesta al tubo y montado sobre un soporte giratorio, recibe el haz de rayos X filtrado por el cuerpo del paciente. Una vez registrada una línea de fotones, el anillo gira de nuevo; al completar 360 grados se habrán conseguido varias proyecciones angulares en todas las posibles direcciones de esa sección, que se almacenan como datos brutos. Estos se pasan a un ordenador que revierte el proceso físico mediante algoritmos matemáticos (clásicamente una retroproyección filtrada) para reconstruir el corte completo, lográndose una imagen tomográfica del corazón. La traslación de la mesa dentro del haz de rayos X posibilita la creación de imágenes contiguas en el sentido longitudinal de la anatomía del sujeto.

La amplitud del haz en esa dirección longitudinal (eje z) condiciona el grosor de la imagen. Así, las imágenes son mapas bidimensionales o matrices de píxeles (ejes x e y) de los valores de atenuación o densidad radiológica (codificados en escala de grises y cuantificados en unidades Hounsfield -UH-) de un grosor determinado del plano axial del paciente (eje z). La resolución espacial de la imagen se define por un píxel isométrico ($x, y=0,4$ milímetros) de un grosor variable que depende de las características geométricas de los elementos detectores ($z=0,5-0,625$ milímetros en los equipos de 64 coronas); si el detector es muy fino se necesita mayor densidad de rayos X para que se reciba la información deseada y por tanto una mayor exposición a la radiación que hay que compensar con otras medidas de reducción de dosis. La resolución temporal es el tiempo requerido para obtener una cantidad de datos brutos mínima (número de proyecciones angulares suficientes) para reconstruir las imágenes y varía con la velocidad de rotación del sistema tubo-detectores; en el centro físico de un tomógrafo de 64 coronas este parámetro equivale al tiempo que tarda en recorrer medio giro (180 grados) y es de unos 165 milisegundos.

Existen dos modos de adquisición de la imagen basados en la relación entre la emisión de los rayos X, el registro del ECG y la forma de desplazamiento del paciente en el túnel de la carcasa:

- a) Sincronización retrospectiva. Consiste en una adquisición continua (espiral o helicoidal) desplazando al paciente dentro del equipo a una velocidad constante, de forma que cada segmento del corazón es registrado en diversas ocasiones a lo largo del ciclo por distintos detectores. Posteriormente se elige la información de un momento determinado del ciclo obtenida en los latidos consecutivos y se reconstruye el corazón uniendo los diferentes segmentos adquiridos en cada latido (hay información de cada segmento cardíaco para cada momento del ciclo y de todo el ciclo para cada segmento del corazón). El miliamperaje del tubo se modula durante la sístole para reducir la dosis efectiva que recibe el paciente [99]. Este método tiene la ventaja de ofrecer ventanas temporales independientes para cada vaso (del 40-50 % del intervalo RR del ECG para la CD, que es la que tiene mayor velocidad y rango de movimiento, y del 70-80 % para la DA y la CX).
- b) Sincronización prospectiva. La adquisición de datos es discontinua (incremental o secuencial) y se realiza exclusivamente en un momento preestablecido del ciclo (mesodiástole). Permite disminuir hasta en un 80 % la exposición a la radiación, pero si la fase del ciclo elegida no es satisfactoria o se producen alteraciones del ritmo cardíaco durante la adquisición, el estudio no será diagnóstico.

Con el fin de minimizar el movimiento coronario y que la FC no sobrepase los 60-65 latidos por minuto (límite deseable para alcanzar una mejor visibilidad), a veces es necesario premedicar a los pacientes con bloqueantes betaadrenérgicos intravenosos (hasta 15 miligramos en dosis de 5) o ivabradina oral. Además se administra nitroglicerina sublingual (0,3-0,8 miligramos) 2-3 minutos antes de la adquisición para dilatar las arterias y compensar parcialmente las limitaciones de resolución espacial de la técnica (especialmente en los segmentos distales). Este protocolo farmacológico combinado disminuye el riesgo de espasmo coronario y de taquicardia refleja a la vasodilatación. Los betabloqueantes están contraindicados en insuficiencia cardíaca descompensada, estenosis valvular crítica, hiperreactividad bronquial, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado y alergia conocida;

la nitroglicerina en estenosis aórtica crítica, hipotensión arterial severa, anemia grave y enfermos medicados para disfunción eréctil.

Aun así, si el ritmo cardiaco es rápido y no se logra modular con antagonistas β_1 , se puede emplear un protocolo de reconstrucción tomográfica multisegmento, que consiste en adquirir la mitad de los datos necesarios para obtener la imagen de un segmento del corazón durante un latido (90 grados) y la otra mitad en el latido siguiente; la resolución temporal promedio es menor, pero la calidad de la imagen empeora.

Por último, para una interpretación angiográfica adecuada, debe hacerse una revisión interactiva del estudio axial cardiaco fuente manipulándolo en diferentes planos de espesor variable e intensidad media (MPR) o máxima (MIP). En el primer caso se escoge el valor promedio de atenuación radiológica de los vóxeles incluidos (en el eje z) en una posición de la imagen (ejes x, y); en el segundo, se representa el valor máximo de la serie. La MPR sirve para analizar segmentos cortos y la MIP es más útil en los vasos finos, pero se pierde información de las lesiones no calcificadas en el volumen analizado. La reconstrucción obligada es la multiplanar curva (MPRc), que se consigue modificando el plano MPR según el recorrido de una coronaria epicárdica hasta que el vaso completo es desplegado en una sola imagen; con las coordenadas arteriales se puede ir cambiando el eje de rotación y analizar distintas proyecciones. Las imágenes tridimensionales (VR), opcionales, permiten observar un volumen desde cualquier ángulo, pero no sirven para cuantificar una posible estenosis [100, 101] (figura 14).

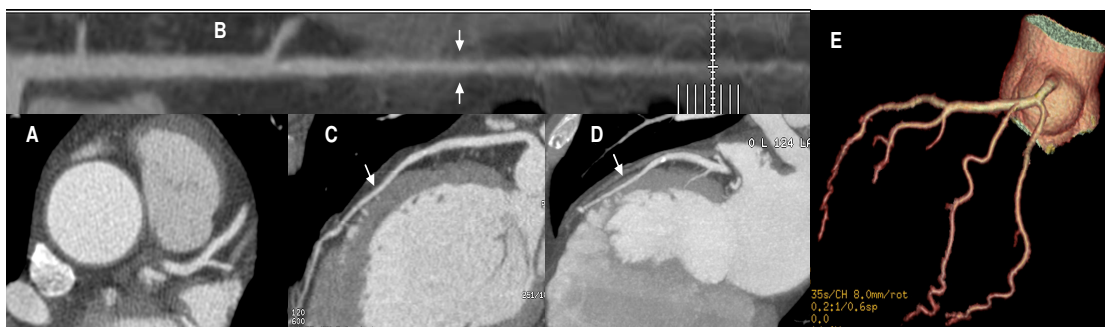


Figura 14. Procesado en la tomografía computarizada coronaria. Imagen axial primaria (A), MPR (B), MPRc (C), MIP (D), reconstrucción volumétrica (E). Flechas: trayecto parcialmente intramiocárdico de la arteria descendente anterior media.

En la actualidad, la CTC posee dos aplicaciones relevantes en el ámbito cardiológico: una es la detección, análisis de la composición y cuantificación cálcica de la placa ateromatosa, estudio que se realiza sin contraste y de forma secuencial o con sincronización prospectiva del ECG para mejorar la relación dosis-eficiencia con menor nivel de irradiación. Después se realiza un análisis semicuantitativo sección por sección del calcio coronario, tomando como umbral de densidad para su detección 130 UH. La suma total suele expresarse en la escala de unidades equivalentes de Agatston (UA) basada en el sexo y la edad (aunque es menos consistente y reproducible que las de volumen o de masa absoluta en miligramos de hidroxapatita), y se relaciona con la cantidad de ateromatosis y el riesgo de padecer EAC (sobre todo valores superiores a 100 UA) [27, 34, 102]. La sensibilidad global para detectar estenosis iguales o superiores al 50 % es del 91-97 %, pero su especificidad es baja (39-55 %), dato no sorprendente por cuanto la calcificación coronaria confirma la existencia de aterosclerosis, no si es o no obstructiva. El hecho de su baja reproducibilidad, que el estudio con contraste sea superior en este campo, el propio valor pronóstico de las lesiones no calcificadas [103], la dosis de radiación ionizante (pequeña pero no despreciable y probablemente redundante) y la necesidad de añadir una prueba de estrés para localizar la isquemia y determinar el pronóstico de la arteriopatía coronaria, han cuestionado la cuantificación aislada de calcio en la práctica habitual [104, 105] (figura 15).

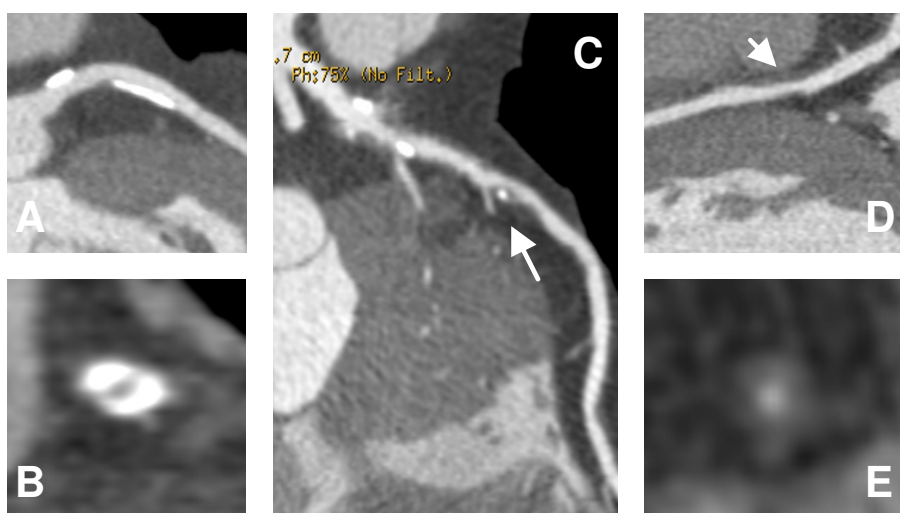


Figura 15. Tipos de placas ateromatosas: calcificadas (A: excéntricas; B: concéntrica), mixta (C), blandas (D: excéntrica con remodelado luminal; E: concéntrica).

La segunda es la coronariografía no invasiva tras la inyección venosa periférica de contraste yodado, que constituye una aproximación bastante realista a la ACI al demostrar vasos de muy pequeño calibre (1-1,5 milímetros), valorar el aspecto extraluminal coronario (remodelación) y revelar datos asociados a vulnerabilidad o rotura de las placas [98]. La resolución tisular de la técnica es suficiente para distinguir la luz vascular contrastada (se considera aceptable un valor de atenuación coronario de al menos 350 UH) de las calcificaciones y la grasa epicárdica [106] (figura 16). La opacificación vascular final depende del volumen y velocidad de inyección del yodo, la viscosidad del contraste, el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco y el peso del paciente. Habitualmente se administran por vía endovenosa 80-100 mililitros de yodo de alta concentración y 30-50 mililitros de suero salino a 5 mililitros por segundo según protocolos bi o trifásicos: así se mantienen durante la adquisición valores de atenuación diagnósticos, se consigue la compactación del bolo de contraste y mejora la visualización de la CD (por lavado de las cavidades cardíacas adyacentes).

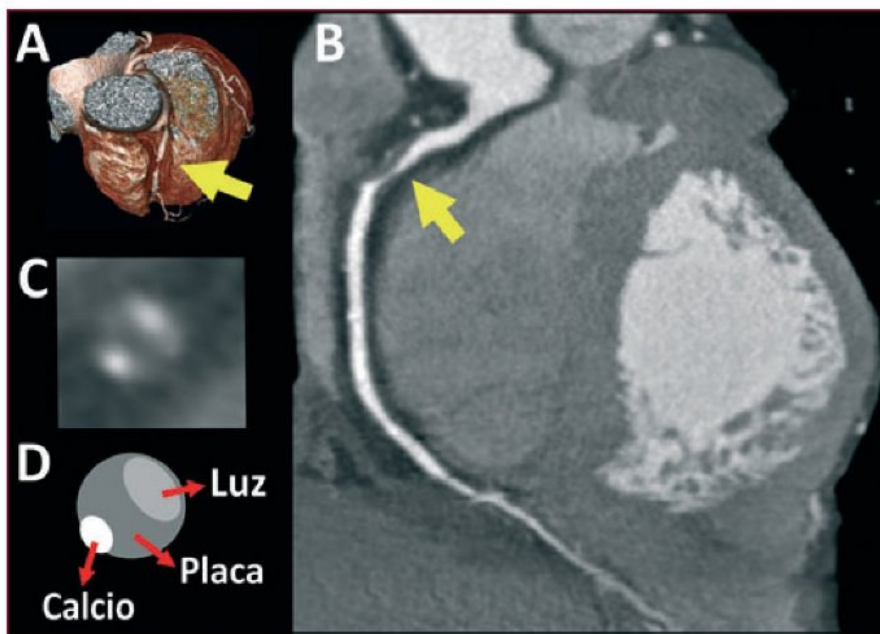


Figura 16. Estenosis severa de la coronaria derecha proximal en la tomografía computarizada coronaria (flechas gruesas). A: VR. B: MPRc. C y D: la sección transversal del vaso a la altura de la lesión muestra que la placa no calcificada es el componente más voluminoso. El estudio aporta información diagnóstica y pronóstica indudable.

La valoración de las estenosis se realiza de forma visual semicuantitativa sobre las imágenes MPR seccionales reconstruidas y según un modelo anatómico predefinido de 16 segmentos del árbol coronario [107] (figura 17), adaptando de la ACI la gradación del porcentaje de pérdida del diámetro luminal [100, 108] (tabla 1 y figura 18). Pero esta medida es una simplificación inexacta del área vascular que no refleja las características morfológicas de la lesión (longitud, excentricidad, irregularidad), el efecto aditivo de placas consecutivas ni el tono vasomotor compensador. Como resultado de estas limitaciones, las obstrucciones luminográficas presentan una relación variable con la limitación de la reserva coronaria y la aparición de isquemia durante el esfuerzo.

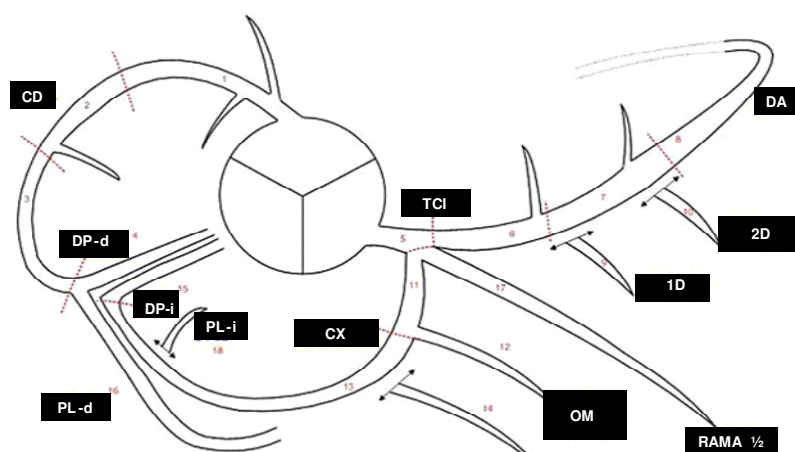


Figura 17. Segmentos coronarios (corte axial). CD: arteria coronaria derecha. DP: arteria descendente posterior. PL: rama posterolateral. TCI: tronco común izquierdo. CX: arteria circunfleja. OM: arteria obtusa marginal. DA: arteria descendente anterior. D: arterias diagonales.


GRADO	CALIFICACIÓN	CUANTIFICACIÓN	
NORMAL	Ausencia de placas	No estenosis	 Lesión no significativa 30-50 % Lesión significativa 70-75 % Limitación flujo coronario 90 % Alteración motilidad Isquemia en reposo
MÍNIMA	Placa sin impacto luminal relevante	Estenosis <25 %	
LEVE	Placa sin limitación del flujo	Estenosis=25-49 %	
MODERADA	Placa con posible limitación del flujo	Estenosis=50-69 %	
SEVERA	Placa con probable limitación del flujo	Estenosis=70-99 %	
OCCLUSIVA	Ausencia de flujo	Estenosis >99 %	

Tabla 1 y figura 18. Valoración de la severidad de la estenosis coronaria.

En estudios de validación se ha demostrado la gran sensibilidad (86-99 %), especificidad (82-90 %) y valor predictivo negativo (97-99 %) de la CTC en la exclusión de estenosis coronaria, aunque es menos segura para detectar enfermedad (menor valor predictivo positivo) porque tiende a sobrevalorar la severidad de las lesiones, especialmente ante placas muy calcificadas [21, 108-118] (tabla 2). La carga cálcica es determinante, ya que hasta 400 UA, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba en la detección sistemática de obstrucción coronaria son del 97 %, 93 %, 93 % y 97 % respectivamente, y disminuyen al 90 %, 67 %, 73 % y 87 % si la puntuación supera las 400 UA [119].

	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	PREV (%)	N	EXCLUSIONES	EQUIPO
ACCURACY¹¹²	95	83	64	99	25	230	>100 lpm/arritmia	General Electric
ERASMUS¹¹⁴	99	64	86	97	68	260	No	Varios
CORE 64¹¹⁸	85	90	91	83	56	291	>80 lpm Ca ²⁺ >600 UA	Toshiba

Tabla 2. Principales estudios multicéntricos que comparan el rendimiento diagnóstico de la tomografía computarizada coronaria con la coronariografía invasiva. El más realista es el ACCURACY, que no tiene en cuenta la puntuación cálcica, acorde con la tendencia actual a prescindir de la misma en los estudios tomográficos. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. PREV: prevalencia de enfermedad arterial coronaria. N: tamaño muestral. lpm: latidos por minuto. Ca²⁺: carga cálcica en unidades Agatston.

Este problema reside en las propias bases físicas de la TC. Los equipos utilizan para construir las imágenes una matriz de 512×512 puntos en la que cada uno representa unas dimensiones de 0,5×0,5 milímetros en el espacio. El segmento proximal de las coronarias tiene un calibre aproximado de 0,4 milímetros, de lo que se deduce que su imagen queda representada en una cuadrícula de 8-10 píxeles de lado. Cuando existen placas, la traducción de la imagen de la coronaria a la matriz de píxeles del estudio puede distorsionar ligeramente el tamaño relativo de la luz arterial. Este efecto se acentúa cuando la lesión está calcificada (valor de atenuación de los rayos X muy alto): el equipo asigna densidad calcio y aspecto «blanco» a todos los píxeles, aunque la cantidad de este catión sea mínima. La consecuencia es el aumento en la imagen de la zona ocupada por el calcio y la placa con

reducción artificiosa de la luz, lo que hace que muchas estenosis moderadas se tachen de obstructivas cuando no lo son desde el punto de vista funcional. La calidad diagnóstica también empeora ante artefactos de movimiento (apnea incorrecta, arritmia, mala sincronización de la adquisición de las imágenes con el ritmo cardiaco, reconstrucción en una fase inadecuada del ciclo), una anatomía vascular compleja y tortuosa (especialmente de la CX, en cuyo trayecto se superponen otras estructuras) o si la captación del medio de contraste es insuficiente.

En cualquier caso, estos inconvenientes son mínimos cuando se imagina el cambio que la incorporación protocolizada de la CTC supondría en términos de reducción de cateterismos superfluos, eliminando la mayoría de los efectos adversos asociados (incluyendo el periodo de observación posterior) y ahorrando recursos (tiempo y dinero). De ahí su aplicación potencial en pacientes con síntomas difíciles de etiquetar en los que se sospecha CI pero en los que la probabilidad de EAC severa no es muy alta, o individuos con bajo-moderado riesgo de EAC en los que es importante descartarla porque podrían beneficiarse del tratamiento médico y seguimiento pertinentes, sin necesidad de revascularización [20, 21, 23, 97, 98, 120-123].

No obstante, la CTC no siempre es diagnóstica por condiciones que hacen imposible la prueba o su valoración, lo que se traduce en valores predictivos negativo y positivo del 83 % y 64-78 % en algunas series [114, 118, 124, 125]. Si se añade que cualquier resultado positivo deba confirmarse para una valoración más estrecha con vistas a un eventual tratamiento intervencionista, el resultado es que habría que realizar más ACI [97]. En este contexto la CTC perdería parte de su atractivo, pues a los inconvenientes de aquella sumaría los propios. Entre ellos destacan la radiación a la que se expone al individuo, sobre todo a las mujeres y jóvenes (3-5 veces superior a la ACI si se realiza con sincronización retrospectiva, con un riesgo estimado de aparición de un cáncer fatal de un 0,07 %) [126-129] (figura 19); y la administración de contraste, que podría complicar situaciones basales (función renal o tiroidea).

Otro aspecto a destacar es que al ofrecer una «imagen final» de distribución del contraste en el árbol coronario, puede subestimar la severidad de algunas lesiones si el territorio distal a las mismas se rellena por circulación colateral retrógrada (aunque se admite que un potencial error diagnóstico en estos casos

tiene menor repercusión clínica y terapéutica); esto plantearía problemas técnicos para realizar una angioplastia percutánea posterior [130].

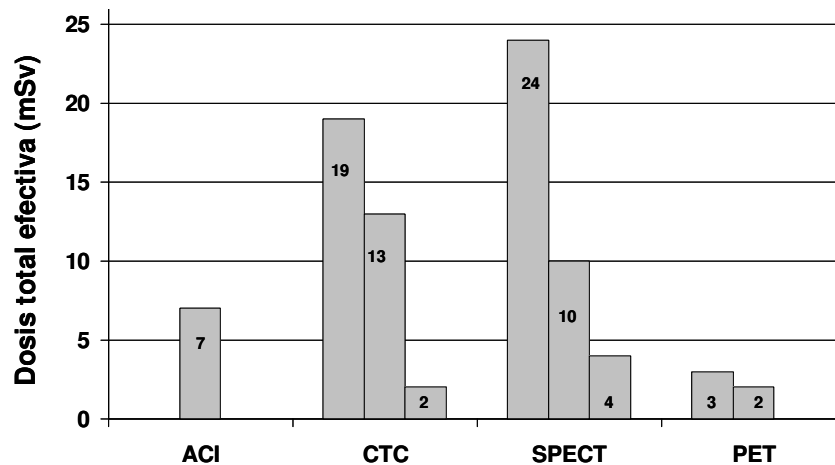


Figura 19. Dosis efectivas comparativas de los diferentes métodos de imagen en milisieverts (mSv). ACI: angiografía coronaria invasiva. CTC: tomografía computarizada multicorte coronaria (de mayor a menor radiación: sin modulación; con modulación de la corriente del tubo; cuantificación cálcica). SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica (de mayor a menor radiación: estudio isotópico dual; perfusión de reposo y estrés con ^{99m}Tc ; perfusión de estrés con ^{99m}Tc). PET: tomografía por emisión de positrones (de mayor a menor radiación: estudio de reposo-estrés con ^{82}Rb ; perfusión de reposo-estrés con ^{13}N -amonio). [Adaptado de Einstein, ref. 126].

Trabajos recientes han evaluado el rendimiento de la CTC en casos de EAC conocida o dolor torácico, concluyendo que es un método útil para seleccionar a los pacientes subsidiarios de cateterismo [35, 131] y que un resultado negativo comporta un riesgo de mortalidad bajo (0,2-2 % anual) [98, 103, 121, 122, 132-135]. Aun así, la existencia de obstrucciones no significativas tampoco debe tomarse a la ligera: de hecho, el angor inestable y el infarto agudo de miocardio son con frecuencia secundarios a oclusiones que se consideraron banales en una primera aproximación [121, 124, 134], y se ha constatado un incremento anual de eventos cardiovasculares ominosos de hasta el 1,5 % en estos individuos por disfunción microvascular, especialmente si la aterosclerosis es extensa [136-138]. Y a la inversa, solo el 30-50 % de obstrucciones significativas en la CTC (que hubieran sido derivadas a ACI) son funcionalmente relevantes (susceptibles de revascularización). Es decir, es imposible predecir si una lesión produce o no isquemia simplemente por la anatomía, por lo que se recomienda realizar pruebas funcionales para descartar su repercusión en aquellas que disminuyen al menos el 50 % del calibre vascular [114, 132, 139].

Una de las aplicaciones avanzadas de la CTC que está suscitando mayor interés es la de aprovechar el contraste yodado para estudiar adicionalmente la perfusión del miocardio en reposo y estrés farmacológico mediante un protocolo que incluiría 4 adquisiciones (perfusión con vasodilatadores; estudio coronario; perfusión en reposo; y realce tardío): un defecto se vería como una zona de menor atenuación en el segmento dependiente del vaso patológico; la validación frente a la CRM ha mostrado resultados excelentes [140, 141] (figura 20). Incluso se podría calcular la RFF (gradiente de presión obtenido por dinámica de fluidos computacional) durante la hiperemia coronaria máxima y el estado basal y fusionar el mapa de color resultante con la información anatómica, lo que mejora la precisión diagnóstica ante estenosis significativas (sensibilidad del 93 %; especificidad del 87 %) y la identificación de isquemia miocárdica en EAC estable [140, 142-145]. Esto solventaría el problema de las placas calcificadas, pues analizarlas con detalle sería menos importante si se puede conocer su repercusión funcional; la posibilidad de identificar además procesos microvasculares (hipertensión, diabetes) ayudaría en aquellos casos con riesgo de desarrollar complicaciones derivadas de la EAC. Sin embargo, las exploraciones son más difíciles de interpretar porque no es posible aumentar el contraste entre el miocardio normal y patológico como sí se hace con las secuencias de CRM, existen problemas en la calidad de la imagen debido a una resolución temporal alta (de hecho, habría que hacer la perfusión en estrés con equipos de doble tubo para evitar los artefactos de movimiento producidos por la taquicardia refleja tras la inyección de vasodilatadores) y se irradia más al paciente, por lo que todavía se desconoce el papel real de la perfusión por CTC y su valor añadido en la población sintomática de riesgo intermedio [146, 147].

Por último, los nuevos desarrollos de la técnica (adquisición prospectiva, equipos de doble tubo, con 256-320 filas de detectores, reconstrucción iterativa), centrados en reducir el problema principal, la radiación, serán fundamentales en el crecimiento del número de estudios a medio plazo.

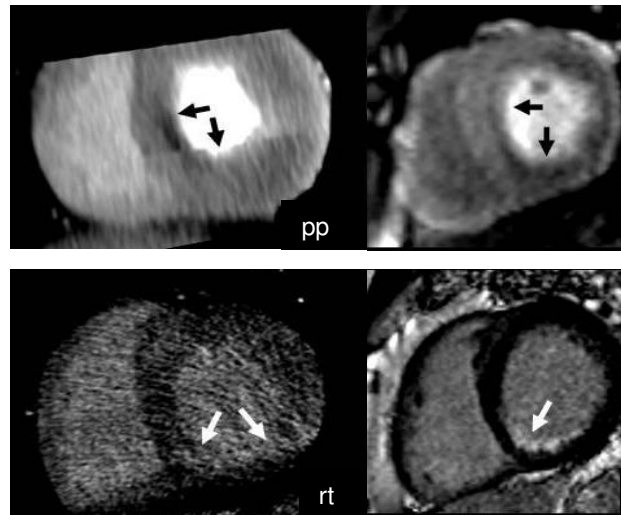


Figura 20. Correlación entre la tomografía computarizada de estrés (izquierda, arriba y abajo) y la cardiorresonancia magnética de estrés (derecha, arriba y abajo). pp: perfusión precoz que muestra un defecto subendocárdico septal mesoventricular (flechas negras); rt: infarto inferior en el realce tardío (flechas blancas).

6.3. Angiorresonancia magnética coronaria

El desarrollo de la ARM despertó grandes expectativas, ya que no irradia ni es necesario inyectar un medio de contraste. Lo ideal es emplear secuencias volumétricas en eco de gradiente («sangre blanca») con navegador diafragmático para adquirir las imágenes durante el reposo diastólico coronario sin necesidad de apnea (figura 21). La sensibilidad y el valor predictivo negativo para detectar estenosis coronarias proximales de al menos el 50 % son altos (88 %), pero la especificidad y el valor predictivo positivo son bajos (70 %) [94]. Además, el tiempo de adquisición es largo (10-15 minutos) y existen problemas técnicos (trayecto complejo de los vasos epicárdicos, movimiento cardíaco y respiratorio) que dificultan la obtención de imágenes diagnósticas en muchos casos, lo que ha limitado su aplicación en la práctica habitual. La CTC tiene mejor resolución espacial y debe ser la primera opción para estudiar las arterias coronarias salvo calcificación extensa, donde la ARM podría ser superior. La combinación de imanes más potentes (3 teslas), contrastes intravasculares que no difundan al espacio extracelular y bobinas de superficie con mayor número de canales podría aumentar la especificidad de la técnica.

Aunque las distintas secuencias pueden caracterizar la placa de ateroma, no todas pueden distinguirse en el estudio coronario completo, al menos de forma rutinaria. La posibilidad de localizar una lesión determinada, especialmente las de alto riesgo con una mayor concentración lipídica, es uno de los retos más apasionantes de la ARM.



Figura 21. Angiorresonancia magnética coronaria. Imagen obtenida con navegador donde se visualizan el tronco común izquierdo (flecha fina), la arteria descendente anterior (flecha gruesa) y la arteria circunfleja (flecha de doble punta).

7. COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES MÉTODOS DE IMAGEN

Las pruebas de detección de isquemia se basan en un modelo clásico según el cual las lesiones ateromatosas crecen hacia la luz vascular hasta que ocasionan obstrucción importante, momento en el que producen síntomas. En realidad, las placas tienen una evolución más larga, durante la cual la arteria se va remodelando y adaptando hasta que la placa adquiere un volumen lo suficientemente importante como para disminuir la luz. Esto implica que las pruebas de detección de isquemia detectan EAC en una fase más avanzada, mientras que la CTC es capaz de diagnosticarla más precozmente. Y ambas son importantes, pues interesa tanto valorar el significado hemodinámico de una obstrucción [132, 148, 149], como diagnosticar la aterosclerosis subclínica, que influye en la estratificación del riesgo individual y en el tratamiento y evolución posterior del paciente [23, 139].

Anatomía y función se convierten así en abordajes complementarios para estudiar la EIC (tablas 3 y 4). En relación con la morfología, la CTC es un método excelente para valorar las placas, especialmente las calcificadas (comparada con la IVUS, su sensibilidad es del 95 % y su especificidad del 89 %), y su rendimiento para excluir EAC es alto [150, 151]. Pero la correlación de la estimación de la estenosis respecto a la ACI es pobre (solo explica el 29 % de su variabilidad) y, al igual que ella, predice el significado de una lesión de forma moderada [84, 150]. Se ha demostrado que estenosis coronarias inferiores al 50 % pueden ocasionar defectos de perfusión hasta en una cuarta parte de los casos [96], que solo la mitad de los sujetos con coronariopatía significativa muestran alteraciones perfusionales [132, 152] y que muchas estenosis moderadas se tachan de obstructivas cuando no lo son desde el punto de vista funcional: únicamente el 30-50 % de estenosis iguales o mayores del 50 % se asocian a defectos de perfusión reversibles en la SPECT [109, 132]. En otras palabras, las lesiones anatómicamente relevantes detectadas por CTC muestran un valor predictivo positivo subóptimo (alrededor del 44 % por paciente) para predecir isquemia miocárdica provocable en su territorio vascular [132, 152]. A su vez, el 50 % de los individuos con defectos de la perfusión en las exploraciones isotópicas no muestran patología coronaria significativa, lo que puede atribuirse a espasmo coronario, lesiones en vasos pequeños o intramiocárdicos no visualizados con la CTC o a falsos positivos de la cardiología nuclear [153].

Publicaciones recientes [50, 51, 154] señalan que la sensibilidad de los estudios de perfusión miocárdica para detectar enfermedad obstructiva coronaria igual o superior al 50 % es alta (pero menor que para la CTC); que la CUS con vasodilatadores es algo más específica que la SPECT [155]; que la SPECT es la de menor fiabilidad diagnóstica tanto en el análisis por paciente como por territorios (sobre todo en la enfermedad multivaso) [156]; que la PET tiene mayor rendimiento que la CRM en el análisis por paciente; que el realce miocárdico tardío en CRM tiene mejor valor predictivo negativo que la CUS; y que el pronóstico de una prueba normal es bueno a pesar de la presencia de placas o EAC leve (tasa de eventos del 1,1 % anual en estenosis de menos del 50 %). Sin embargo, un 10 % de las pruebas de imagen de estrés no son concluyentes, lo que conduce a la realización de ACI para un diagnóstico definitivo, a menudo con resultados negativos.

	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
PRUEBA ESFUERZO^{36,37}	45-50	85-90
ECO ESTRÉS CON VASODILATADORES¹⁵⁵	72-79	92-95
PET CON VASODILATADORES^{46,154}	81-97	74-91
SPECT CON VASODILATADORES^{154,155}	90-91	75-84
RM ESTRÉS CON VASODILATADORES^{50,67,70}	67-94	61-85
CTC-64^{112,114,118}	95-99	64-83

Tabla 3. Rendimiento de los diferentes métodos de imagen en la detección de enfermedad isquémica coronaria. PET: tomografía por emisión de positrones. SPECT: tomografía por emisión monofotónica. RM: cardiorresonancia magnética. CTC: tomografía computarizada coronaria.

	Anatomía	Estrés-función	Estrés-perfusión	Pronóstico
Ecocardiografía	++	+++	+/-	+++
SPECT	-	+	++	+++
PET	-	-	+++	++
CTC	+++	-	+/-	+
CRM	++	+++	++	+

Tabla 4. Potencia de las diferentes técnicas de imagen. Las modalidades que mejor valoran la morfología coronaria (como la tomografía computarizada) tienden a ser peores en el aspecto funcional y viceversa. La resonancia magnética cardíaca es la más equilibrada en todos los dominios. Las diferencias en cuanto a la información pronóstica tienen más que ver con la evidencia acumulada que con el procedimiento en sí [86].

La cuantificación cálcica mejora la sensibilidad y el valor predictivo negativo de las pruebas nucleares con respecto a la ACI al identificar de modo indirecto a los sujetos con mayor probabilidad de lesiones coronarias. En la SPECT/PET se detecta isquemia en el 20-30 % de pacientes con puntuación cálcica alta y solo en el 6 % cuando dicho valor es cero [32]. No obstante, a pesar de la correlación positiva entre la carga cálcica y la probabilidad de detectar isquemia miocárdica en la SPECT, la mayoría de las personas con ateromatosis coronaria (enfermedad subclínica) no muestra alteraciones significativas de la perfusión [132, 152, 157].

Por último, la fiabilidad de la RFF para detectar estenosis significativas es todavía limitada: en general, ninguna lesión «no obstructiva» (menor del 50 %) se asocia a una reserva de flujo patológica, con lo que la isquemia es improbable, pero si la estenosis es igual o superior al 50 % no se puede predecir si existe o no repercusión funcional [83, 87, 158].

8. LÍNEAS FUTURAS EN IMAGEN CARDIACA

La aparición de las imágenes de fusión entre varios métodos proporciona información anatómica y funcional simultánea y constituye uno de los aspectos más llamativos en las innovaciones tecnológicas de los últimos años. La más común es la integración de las cámaras de cardiología nuclear con la TC (figura 22), que ha mejorado el rendimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo del 92 %, 96 %, 87 % y 98 % respectivamente), sobre todo en enfermedad multivaso, segmentos distales y calcificación extensa; además, atribuye con precisión el territorio miocárdico isquémico a la arteria responsable según la anatomía propia de cada individuo y permite detectar subgrupos de pacientes con mayor incidencia de efectos adversos dentro de una población de riesgo intermedio [159]. Siempre que la tecnología esté disponible, convenientemente validada y se use juiciosamente, tiene el potencial de convertirse en el elemento central de la toma de decisiones para el manejo por imagen de los individuos con sospecha de CI [160].

También se está trabajando en la detección de placas vulnerables e inflamadas susceptibles de rotura (imagen molecular): la PET las marcaría y la TC localizaría la señal del radiotrazador [161]. No obstante, todo esto añade complejidad, coste y radiación, y se desconoce su impacto en la práctica diaria [143, 159, 162, 163]. Otras combinaciones son las de la RM (que define mejor los tejidos y no irradia) con los isótopos o la TC, aunque las arterias se ven peor y sus aplicaciones clínicas están por definir. A este respecto, las estaciones de trabajo que fusionan diferentes técnicas de imagen son una alternativa asequible a los equipos híbridos y resultan más fáciles de integrar en el funcionamiento del laboratorio de cardiología.

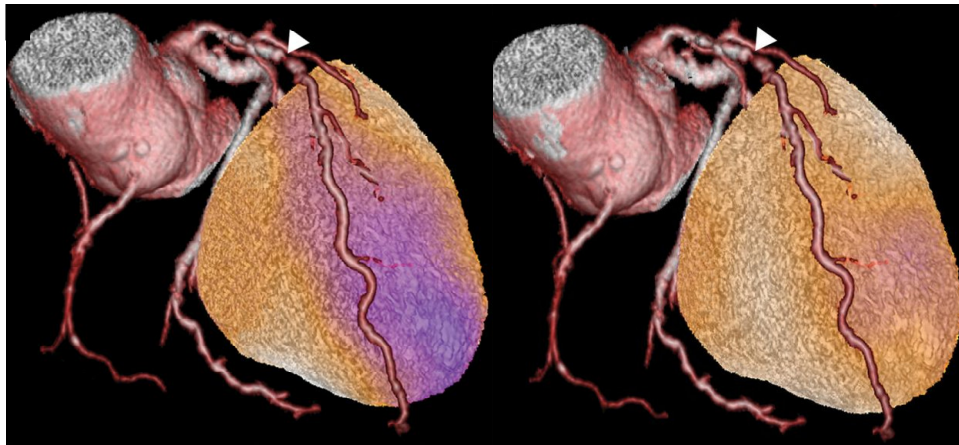


Figura 22. Ejemplo de fusión anatomofuncional: la imagen de perfusión obtenida mediante SPECT se ha superpuesto a la de tomografía computarizada coronaria tridimensional. A la izquierda se observan la estenosis de la arteria descendente anterior (punta de flecha) y el área asociada de isquemia miocárdica en estrés (en rosa). A la derecha, el estudio en reposo normal.

9. ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La razón final de cualquier protocolo diagnóstico en la CI es definir qué enfermos pueden recibir únicamente fármacos y cuales se beneficiarían de procedimientos intervencionistas. El problema es que todavía hay paradojas sin resolver en el manejo de la EIC estable: una de ellas es la incapacidad de la revascularización para reducir el número de episodios cardiovasculares ominosos en comparación con el tratamiento médico en sujetos con una capacidad de flujo coronario adecuada, independientemente del grado de obstrucción vascular [35]. La otra es la falta de correlación entre el porcentaje de estenosis (incluso medido por IVUS) y la reserva de flujo coronario [71] (tabla 5), debida a la localización de la lesión (proximal o distal), su número (aterosclerosis difusa) y longitud (extensión del remodelado arterial), que tienen un efecto acumulativo sobre el flujo [83, 87, 164]. De este modo, el concepto de estenosis coronaria «crítica» debería cambiarse por reducción «crítica» de la capacidad de flujo.

Grado estenosis (%)	Funcionalmente significativa (%)	Funcionalmente no significativa (%)
50-70	35	65
71-90	80	20
91-99	96	4

Tabla 5. Severidad funcional de la estenosis según la reserva fraccional de flujo.

¿Y cómo abordar esta disociación anatomofisiológica? Lo lógico es evitar la acumulación de técnicas en un mismo paciente si no ofrecen valor añadido: un estudio de imagen apropiado es aquel en que la información adicional esperada combinada con el juicio clínico excede las posibles consecuencias negativas (derivadas de los riesgos del procedimiento: contrastes, radiación, fármacos, y del impacto posterior del resultado: falsos positivos y negativos), mejora la calidad de la atención y el resultado en salud, modifica la conducta a seguir y el pronóstico del individuo y minimiza los costes económicos y de oportunidad [165]. Pero todavía no hay certeza suficiente sobre la prueba o combinación idónea para cada persona, especialmente desde la óptica del coste-beneficio [166]. Para reducir procedimientos innecesarios y mejorar los resultados clínicos, lo ideal sería calcular la reserva de flujo coronario y la perfusión miocárdica máxima absoluta y, quizá, emplear una medida invasiva de la RFF [85].

Hoy por hoy, el único método capaz de valorar el robo asociado al desarrollo de colaterales distales a una arteria ocluida es la PET con radiotrazadores específicos ($^{82}\text{rubidio}$), aunque no está disponible en la mayoría de los centros. Por tanto, la tendencia es usar como referencia un parámetro morfofuncional: la caracterización anatómica se utilizaría en el diagnóstico inicial de la EAC y serviría como base para una revascularización ulterior, y la fisiológica sería la determinante para adecuar el tratamiento y estimar el pronóstico [87]. Es así como la combinación CTC-CRM puede tener un papel primordial en los pacientes de riesgo intermedio con posible CI: el resultado positivo o negativo en esta población tendrá mayor efecto en la probabilidad posprueba (según el teorema de Bayes) y en su manejo clínico [167] (figura 23).

Lo razonable sería comenzar por una CTC para descartar lesiones arteriales con un alto grado de confianza: si la anatomía vascular es normal, no se haría nada (queda justificado por el alto valor predictivo negativo de la prueba); en el caso de estenosis, artefactos, calcificación excesiva o enfermedad multivaso, la imagen de perfusión permitirá detectar la isquemia. Los pacientes con patología coronaria sin limitación del flujo (aterosclerosis subclínica) serían tratados con fármacos y se incidiría sobre sus factores de riesgo; y solo aquellos con obstrucciones funcionalmente significativas se derivarían a una ACI para una eventual revascularización [98, 122, 123, 166, 168, 169], aunque las guías de práctica clínica actuales recogen situaciones en las que el tratamiento intervencionista podría estar

indicado únicamente por la alteración anatómica, como las lesiones del tronco común izquierdo o de la DA proximal [73]. En cualquier caso, estos algoritmos estarán supeditados a la experiencia local, el contexto socioeconómico y la infraestructura disponible en cada centro.

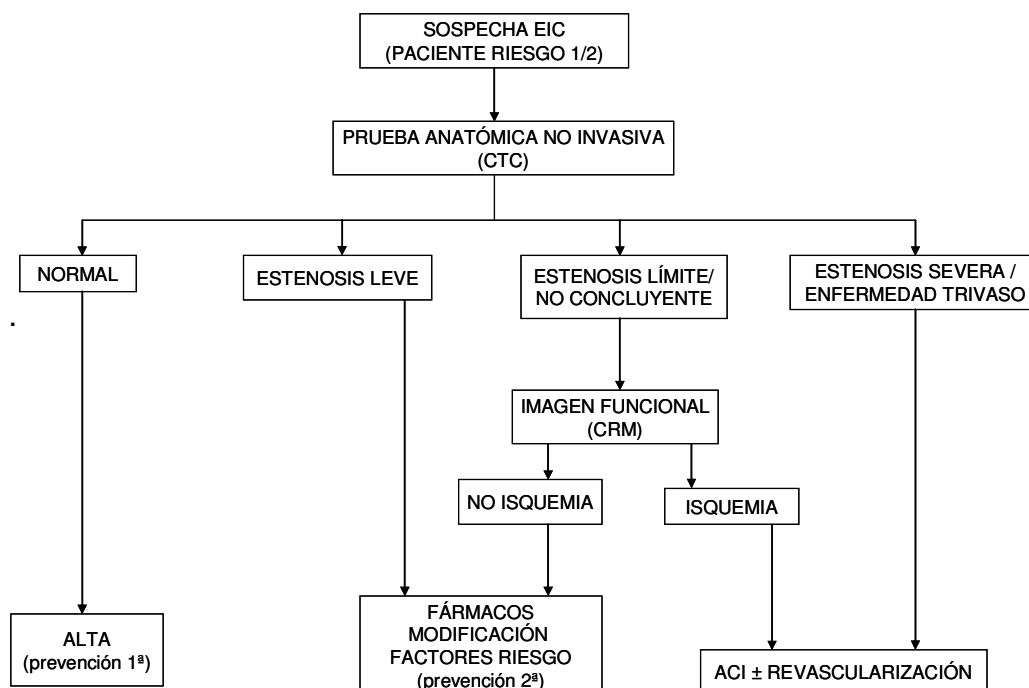


Figura 23. Algoritmo con la secuencia de las pruebas anatómicas y funcionales en pacientes con dolor torácico de probable origen cardíaco y probabilidad preprueba intermedia. EIC: enfermedad isquémica coronaria. CTC: tomografía computarizada coronaria. CRM: cardiorresonancia magnética de estrés. ACI: angiografía coronaria invasiva.

10. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El desarrollo de la CTC y la CRM está alcanzando un gran valor en el área de la cardiología intervencionista, aunque todavía se desconoce su papel en los algoritmos diagnósticos de la práctica cardiológica habitual y en qué proporción podrían reemplazar a la ACI de forma segura. En la población de riesgo intermedio con sospecha de CI y pruebas de esfuerzo ambiguas es primordial demostrar si la clínica es atribuible o no a una estenosis vascular con isquemia miocárdica inducible que justifique una revascularización. Dado el cambio que la incorporación de la CTC y la CRM supondría en términos de reducción del número de ACI (costes y efectos

adversos), se ha planteado un estudio dirigido exclusivamente a los pacientes ambulatorios de riesgo intermedio clínicamente estables como población más representativa de la consulta de Cardiología.

A diferencia de otros trabajos [49, 50, 118] se han excluido cohortes heterogéneas con distintas probabilidades preprueba de enfermedad, individuos con EAC conocida y sujetos sometidos previamente a otras pruebas de imagen de estrés (CUS, SPECT) o a un cateterismo diagnóstico electivo. Por otro lado, se han tenido en cuenta varias de las limitaciones que aparecen en la vida real, como obesidad, arritmia o extrasístoles, diferente grado de colaboración respiratoria, calcificación coronaria severa o segmentos coronarios no valorables por distintas causas.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En el presente trabajo se formula la hipótesis de que la combinación de la CTC y la CRM es tan válida como la ACI para el estudio de la CI estable en pacientes de riesgo intermedio. Se comprueba con los siguientes objetivos:

1. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la capacidad discriminadora y el rendimiento diagnóstico de la combinación CTC-CRM como alternativa incruenta a la ACI en individuos sintomáticos de riesgo cardiovascular intermedio.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar a los pacientes que no precisen un cateterismo diagnóstico.
- Establecer la utilidad clínica de la CTC-CRM en el manejo terapéutico de los pacientes y en la reestratificación de su riesgo cardiovascular.
- Comparar el impacto presupuestario de la CTC-CRM y la ACI: costes tangibles directos asociados y coste incremental por diagnóstico correcto.

MÉTODOS

1. MUESTRA

Después de la aprobación por el comité ético del hospital se reclutaron de forma consecutiva 65 sujetos procedentes de la consulta de Cardiología en los que se sospechaba CI por su sintomatología o resultados del ECG, analíticos o prueba de esfuerzo equívocos o no concluyentes, clasificados como de riesgo intermedio de Framingham (hombres mayores de 40 años y mujeres mayores de 65 con riesgo absoluto anual del 1-3 % o del 10-20 % en 10 años de sufrir un episodio cardiovascular), y con probabilidad preprueba intermedia (30-69 %) de EIC según los criterios del Colegio Americano de Cardiología/Guías de la Asociación Americana del Corazón [16, 17, 20].

Previamente fueron excluidos aquellos con intervencionismo coronario conocido (n=0), síndrome coronario agudo o infarto de miocardio documentado (n=0), bloqueo auriculoventricular o broncopatía/asma severa (n=2), insuficiencia renal grave (creatinina mayor de 1,8 miligramos por decilitro; n=0) alergia o contraindicación a contrastes (yodo o gadolinio; n=1) y en los que la CRM estaba contraindicada (claustrofobia, portadores de marcapasos, desfibriladores, clips vasculares cerebrales, material metálico ocular o auditivo; n=2).

Al final se obtuvo una muestra única de 60 pacientes (37 hombres; 23 mujeres; intervalo de edad: 41-82 años; edad media: 64 ± 11 años) cuyas características se detallan en la tabla 6. Todos firmaron un consentimiento tras la información detallada de los procedimientos a los que serían sometidos.

Característica	Pacientes (n=60)
<i>Edad (años)</i>	64±11
<i>Sexo</i>	
Hombres	37 (61,7)
Mujeres	23 (38,3)
<i>IMC (kg/m²)</i>	
<30	42 (70)
≥30	18 (30)
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>	
Hipertensión arterial	42 (70)
Dislipemia	29 (48,3)
Tabaquismo	27 (45)
Diabetes mellitus	17 (28,3)
Historia familiar cardiopatía isquémica	10 (16,7)
Ictus/arteriopatía periférica	8 (13,3)
Discrasia sanguínea	4 (6,7)
<i>Síntomas/Signos</i>	
Angor	28 (46,7)
Dolor torácico atípico	25 (41,7)
Disnea	17 (28,3)
Alteraciones del ECG	31 (51,7)
Prueba esfuerzo equívoca/no concluyente	26 (43,3)

Tabla 6. Características de los pacientes estudiados. IMC: índice de masa corporal (en kilogramos de peso divididos por el cuadrado de la estatura en metros). ECG: electrocardiograma. n: tamaño muestral. (): porcentaje del total.

2. DISEÑO

Se ha planteado un estudio observacional descriptivo prospectivo para valorar la combinación diagnóstica CTC-CRM (prueba en estudio: variable predictora) frente a la ACI (prueba de referencia: variable desenlace).

3. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Se sometió a cada individuo de la muestra a una CTC y después a una CRM en la misma semana. Si ambas eran normales (sin lesiones visibles), no se realizaban más pruebas. En caso contrario se procedía a una ACI en un plazo máximo de 15 días (figura 24). Los pacientes acudieron a las secciones respectivas de Radiodiagnóstico y Hemodinámica en ayunas de 4 horas y con la vejiga vacía, y se les instruyó adecuadamente para mantener la apnea y la inmovilidad.

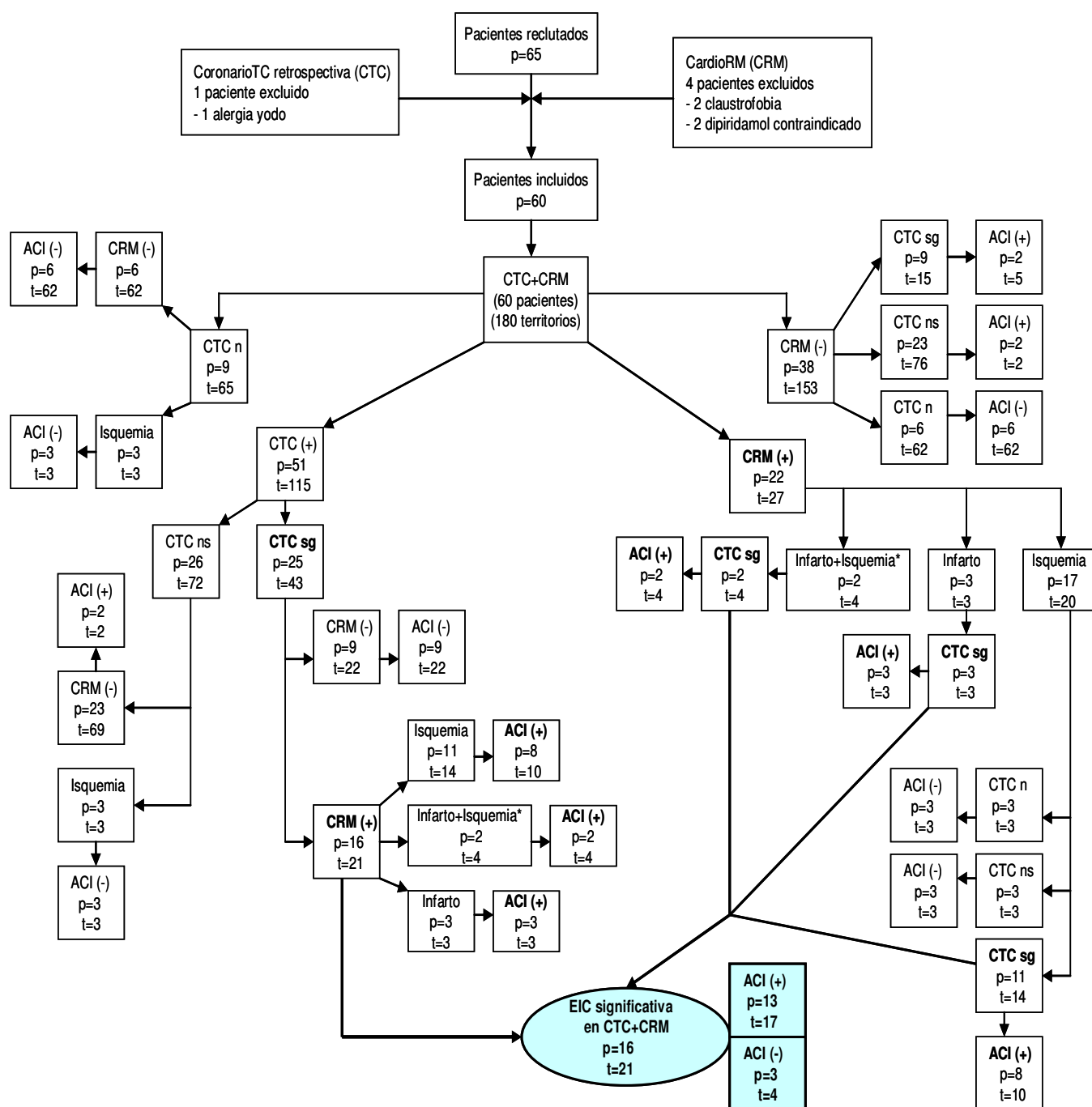


Figura 24. Diagrama de flujo del estudio. Número de pacientes (p) y territorios arteriales (t) afectados en los diferentes procedimientos. CTC n: ausencia de enfermedad en la coronarioTC. CTC ns: coronarioTC sin lesiones significativas. CTC sg: coronarioTC con estenosis significativas. CRM (-): incluye exploraciones normales o con defectos de perfusión fijos (en estrés y reposo). CRM (+): patología miocárdica en la cardiorresonancia. Infarto+Isquemia*: presencia de ambas alteraciones en un mismo paciente pero en distintos territorios (la isquemia periinfarto se ha considerado como parte de este). ACI (-): angiografía coronaria invasiva sin lesiones o no significativas. ACI (+): estenosis angiográficas significativas. EIC: enfermedad isquémica coronaria.

3.1. Tomografía computarizada coronaria retrospectiva: técnica e interpretación

Todas las exploraciones tomográficas se llevaron a cabo con un equipo de 64 detectores (LightSpeed VCT, General Electric Healthcare) con sincronización simultánea del ECG y adquisición retrospectiva. A los pacientes se les canalizó una vena antecubital derecha con una aguja de 20 gauge. A fin de regular el ritmo cardiaco sin sobrepasar los 65 latidos por minuto (umbral identificado como deseable para alcanzar una mayor visibilidad coronaria), se administraron 5 miligramos de metoprolol intravenoso (hasta un máximo de 15) a aquellos sujetos que lo requirieron, siempre que no hubiera contraindicación para el betabloqueo.

Los exámenes se realizaron en decúbito supino y en dirección craneocaudal. Tras lanzar los localizadores anteroposterior y lateral de tórax se delimitó la zona a explorar entre la carina traqueal y las cúpulas diafragmáticas (15-22 centímetros en el plano coronal). Posteriormente se fijó el pico de densidad en la aorta ascendente (180 UH) para sincronizar la adquisición de datos helicoidales con el realce coronario óptimo. Se administraron 0,4 miligramos de nitroglicerina sublingual para inducir la vasodilatación coronaria y a los 2 minutos se inició la inyección endovenosa de iopromida (Ultravist de 370 miligramos de yodo por mililitro, Bayer Schering Farma) a 5 mililitros por segundo, mediante una bomba de doble cabezal (Stellant SCT 210, Medrad, Indianola, PA) y según un protocolo trifásico (60 mililitros de yodo seguidos de una mezcla de 50 mililitros al 40:60 % de yodo y suero salino, y de un bolo de 20 mililitros de salino). Seis segundos después de la detección automática del umbral de atenuación predeterminado en la aorta ascendente y en una sola inspiración, se barrió el volumen cardiaco en 8 segundos de forma continua con los siguientes parámetros: colimación=64×0,625 milímetros; matriz=512×512; incremento de reconstrucción=0,6 milímetros; factor de desplazamiento=0,2; tiempo de rotación del tubo=0,35 segundos, con 100 kilovoltios (si el peso corporal era menor de 75 kilogramos) o 120 kilovoltios (si el peso era igual o mayor de 75 kilogramos) y 350-600 miliamperios-segundo de corriente efectiva (usando modulación de dosis durante la sístole y la telediástole).

Tras la adquisición se reconstruyeron las fases del ciclo cardiaco (del 0 al 90 % del intervalo RR del ECG, con incrementos sucesivos del 10 %) utilizando un algoritmo segmentado estándar (resolución temporal=165 milisegundos), con el fin de obtener el menor artefacto de movimiento cardiaco.

Los estudios se enviaron a una estación de trabajo (Volume Viewer 3, General Electric Healthcare) con programas coronarios específicos. Dos observadores experimentados cegados a las historias clínicas analizaron por consenso las imágenes axiales fuente y las procesadas (MPR, MPRc, MIP y VR). Las lesiones se describieron conforme a un modelo anatómico predefinido de 16 segmentos del árbol coronario como localizadas en el tronco común izquierdo, la arteria bisectriz o rama intermedia, los segmentos proximal, medio o distal de las correspondientes arterias principales o en sus ramas (DA: primera y segunda diagonales; CX: obtusa marginal -OM-; CD: descendente posterior y posterolateral) [107]. Se determinó en arterias de al menos 1,5 milímetros la presencia, extensión y gravedad de la estenosis a partir del diámetro medido en dos planos (uno paralelo y otro perpendicular al curso del vaso).

El resultado, analizándolo por paciente y por vaso, se clasificó como normal (sin placa identificable ni irregularidad de la pared arterial), no significativo (estrechamiento coronario inferior al 50 %) o significativo si la estenosis era igual o superior al 50 % respecto a la luz normal proximal y distal a la misma (incluyendo la oclusión completa). La exploración se consideró positiva si existía al menos una obstrucción significativa, tomando la más severa en el caso de que hubiera varias lesiones en la misma arteria.

Se calculó además la dosis total efectiva de radiación (en milisieverts) para cada paciente multiplicando el producto dosis-longitud registrado por el equipo de TC por un factor de conversión para el tórax ($\kappa=0,014$) [170].

3.2. Cardiorresonancia magnética de estrés: técnica e interpretación

Todos los estudios se realizaron en un equipo de 1,5 teslas (Magnetom Symphony, Siemens Healthcare). A los pacientes se les canalizó una vena antecubital derecha con una aguja de 20 gauge. Las imágenes se adquirieron en decúbito supino con espiración mantenida y monitorización del ECG, utilizando una bobina anterior receptora de superficie, de 6 canales y acoplada en fase, y secuencias optimizadas. Primero se obtuvieron los planos del VI que servirían de referencia a lo largo de la exploración (ejes largos -2 y 4 cámaras- y corto). Después se estudió la contractilidad del VI en el eje corto desde la base hasta el ápex y en los planos de 2, 3 y 4 cámaras en modo cine multicorte retrospectivo (secuencia de precesión libre en estado estacionario con tiempo de eco $TE=1,71$ milisegundos;

tiempo de repetición TR=44,33 milisegundos; ángulo de inclinación=47 grados; grosor de corte=8 milímetros; vóxel=1,6×2,6×8 milímetros; matriz=119×256). Se inyectaron durante 4 minutos 0,84 miligramos de dipiridamol endovenoso por kilogramo de peso corporal diluido en 20 mililitros de suero fisiológico para inducir la hiperemia (estrés), controlando el ritmo cardíaco y la PA.

Unos 2 minutos después y mediante un inyector (Spectris SDU 200, Medrad, Indianola, PA) se administraron 0,1 milimoles de gadobutrol intravenoso (Gadovist 1.0, Bayer Schering Farma) por kilogramo de peso, a 5 mililitros por segundo, seguidos de un bolo de 20 mililitros de suero salino a la misma velocidad. La perfusión se adquirió cada ciclo cardíaco durante el primer paso del contraste, utilizando una secuencia eco de gradiente rápida de disparo único con un prepulso de saturación-recuperación (tiempo de eco TE=1,11 milisegundos; tiempo de repetición TR=210 milisegundos; tiempo de inversión TI=110 milisegundos; ángulo de inclinación=15 grados; grosor de corte=8 milímetros; vóxel=4,4×3,3×8 milímetros; matriz=78×128) que incluyó 3 cortes representativos del eje corto del VI (basal, medio y apical) y uno en el eje largo 2 cámaras. Inmediatamente después se antagonizó la vasodilatación coronaria con 200 miligramos de eufilina diluidos en 50 mililitros de suero fisiológico (infusión de 2 minutos). Tras esto, se repitió la perfusión en reposo con parámetros idénticos (secuencia, orientación y dosis de contraste) a los que se habían utilizado para el estrés. Entre 5-10 minutos más tarde se obtuvo el realce tardío del miocardio con una secuencia eco de gradiente rápida sensible a la fase, con prepulso de saturación-recuperación (tiempo de eco TE=1,44 milisegundos; tiempo de repetición TR=730 milisegundos; tiempo de inversión de anulación del miocardio TI=250-350 milisegundos; ángulo de inclinación=45 grados; grosor de corte=8 milímetros; vóxel=2,2×1,6×8 milímetros; matriz=127×256), en los planos ventriculares corto (de la base al ápex) y largos (2 y 4 cámaras).

Dos expertos cegados a los datos clínicos y a la CTC interpretaron los estudios por consenso en una estación de trabajo (Leonardo, Siemens Medical Solutions) con programas de procesado cardíaco específicos. En 2 pantallas simultáneas se desplegaron las imágenes en estrés y reposo para compararlas corte a corte y valorar los defectos de perfusión, describiendo los segmentos donde asentaban según el modelo propuesto por la Asociación Americana del Corazón [62] y atribuyendo la presencia de obstrucción significativa a la arteria nutricia

correspondiente (DA: segmentos anterior y septal; CX: segmento lateral; CD: segmento inferior).

Un retraso precoz de la perfusión se definió como una hipocaptación miocárdica correspondiente a un territorio coronario mayor en al menos 3 cortes consecutivos después de la llegada del contraste a la cavidad del VI; se consideró que existía isquemia si ese déficit era reversible (aparecía en estrés pero no en reposo). Un infarto se describió como un hiperrealce subendocárdico o transmural tardío. Los defectos cuya extensión coincidía en estrés y reposo (fijos) y que no captaban gadolinio en la fase tardía no se atribuyeron a EAC [55, 65] (figura 25).

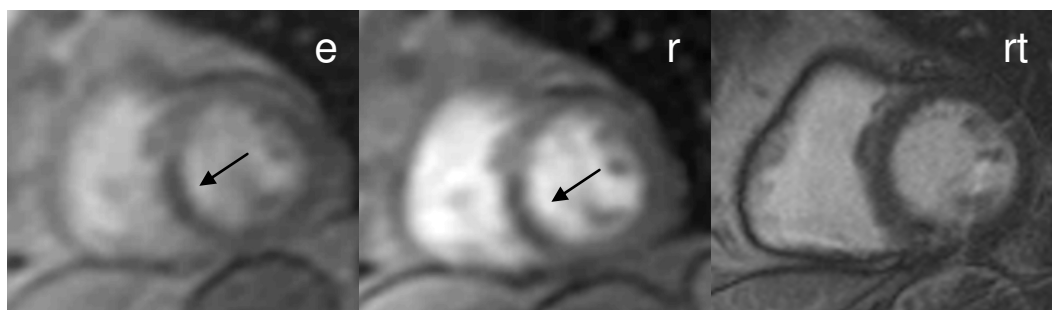


Figura 25. Estudio negativo para isquemia en la cardiorensonancia magnética: defecto de perfusión septal mesoventricular, similar en estrés (e) y reposo (r) (flechas), sin realce tardío (rt). En realidad se trata de un artefacto hipointenso a lo largo del borde endocárdico producido por la combinación del bolo de gadolinio, el movimiento y la resolución [67].

3.3. Angiografía coronaria invasiva: técnica e interpretación

La exploración se realizó con un fluoroscopio digital biplano tras un abordaje arterial radial. Se canalizaron los *ostia* coronarios y se inyectaron 50-60 mililitros de iodixanol (Visipaque de 270 miligramos de yodo por mililitro, General Electric Healthcare Bio-Sciences), obteniéndose un mínimo de 8 proyecciones ortogonales (anteroposteriores, oblicuas y coroneales), 5 para el árbol coronario izquierdo y 3 para el derecho. En los casos dudosos o límite se completó el estudio con una guía de presión y se calculó la RFF.

Las imágenes fueron interpretadas y cuantificadas por el hemodinamista responsable, cegado a la clínica y a los resultados de las exploraciones previas, según el mismo modelo usado para la CTC: el diámetro del vaso afecto se midió en dos planos perpendiculares entre sí, referenciado a las medidas proximal y distal a la estenosis.

3.4. Definición de estenosis hemodinámicamente significativa

Se describió como estenosis coronaria hemodinámicamente significativa (combinación CTC-CRM positiva) aquella lesión que disminuía al menos un 50 % el diámetro vascular y se acompañaba de un defecto de perfusión en el miocardio irrigado correspondiente (figura 26). No se consideraron relevantes una obstrucción sin isquemia o con un defecto fijo ni una alteración perfusional asociada a estenosis arterial menor del 50 % (CTC-CRM negativa, figura 27).

Todas las medidas se realizaron en base a los territorios coronarios principales (CD, tronco común izquierdo/DA y CX) y a los pacientes (unidad sobre la que se tomaron las decisiones), de forma que los segmentos no valorables por CTC se interpretaron como «permeables» si no coincidían con un área de isquemia miocárdica en la CRM o «patológicos» en caso contrario (reflejo de la intención de diagnosticar del estudio).

De igual modo se supuso que la ACI sería normal (o al menos que no mostraría lesiones significativas) si la combinación CTC-CRM lo era.

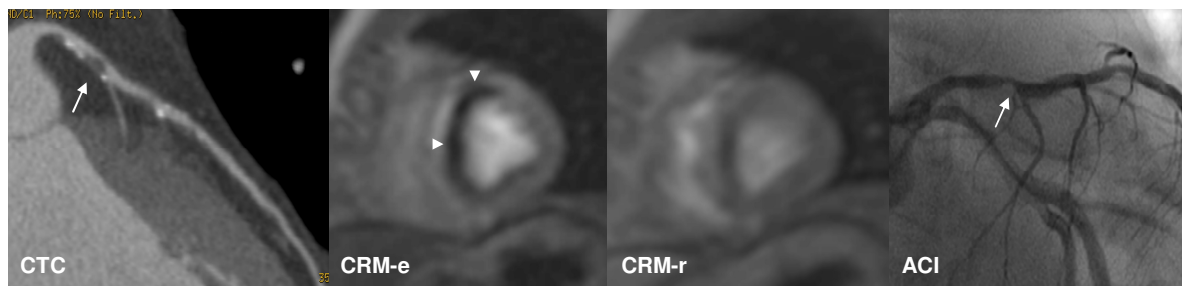


Figura 26. Estenosis coronaria hemodinámicamente significativa (verdadero positivo). La tomografía computarizada coronaria (CTC) y la angiografía (ACI) muestran una obstrucción mayor del 50 % en la arteria descendente anterior proximal (flechas). Tras la administración de dipiridamol (CRM-e) se observa un defecto de la perfusión subendocárdica precoz en el septo y la cara anteroseptal mesoventricular (puntas de flecha), más extenso que en reposo (CRM-r), indicativo de isquemia inducible.

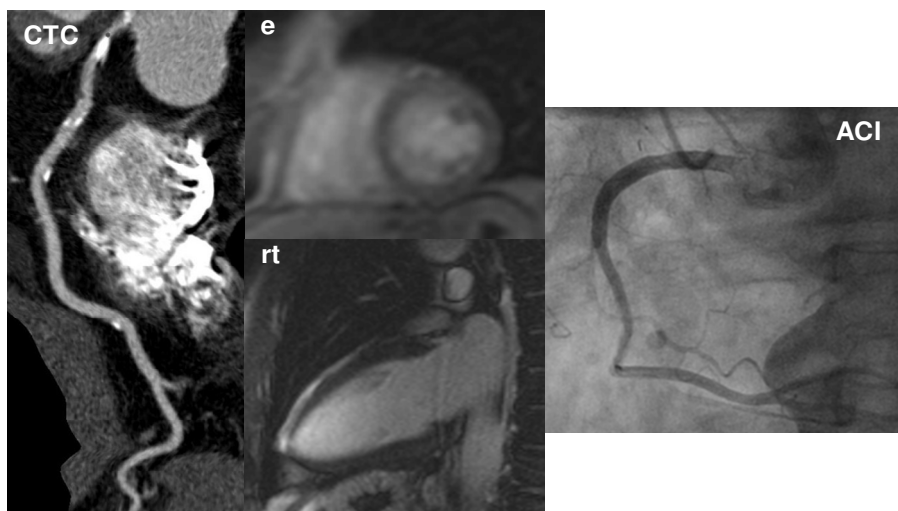


Figura 27. Estudio de CTC-CRM verdadero negativo. Calcificaciones excéntricas en la coronaria derecha con ligera remodelación luminal, sin isquemia/infarto miocárdico (e: perfusión de estrés; rt: realce tardío). La angiografía (ACI) apenas mostró mínimas irregularidades.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo de la muestra, los datos cuantitativos se han expresado en forma de media \pm desviación estándar y los categóricos en valores absolutos y porcentajes.

Como unidades de análisis y por sus implicaciones clínicas se han escogido el paciente y los territorios coronarios. A partir de ahí se han estimado la validez y el rendimiento aislados y combinados de la CTC y la CRM comparadas con la ACI (prueba de referencia) en el diagnóstico de EIC relevante. Mediante tablas de contingencia X^2 y su expresión binomial se han calculado la sensibilidad, especificidad, exactitud y los valores predictivos positivo y negativo (VPP, VPN) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95 %. Además se ha analizado la capacidad discriminadora de ambas pruebas juntas y por separado mediante el área bajo la curva operador-receptor (ABCOR), tomando como parámetro variable el punto de corte para estenosis coronaria significativa (igual o superior al 50 % del diámetro del vaso).

Se definieron la sensibilidad como la proporción de lesiones significativas detectadas por CTC o CRM; la especificidad como el porcentaje de exploraciones incruentas sin hallazgos relevantes; un verdadero positivo (VP) como al menos una lesión significativa en CTC o CRM confirmada angiográficamente; un verdadero negativo (VN) si no había enfermedad relevante en CTC o CRM ni ACI; un falso

positivo (FP) como patología significativa en CTC o CRM pero no en ACI (figura 28); y un falso negativo (FN) como al menos una estenosis significativa en ACI sin correlación en la CTC o la CRM (figura 29).

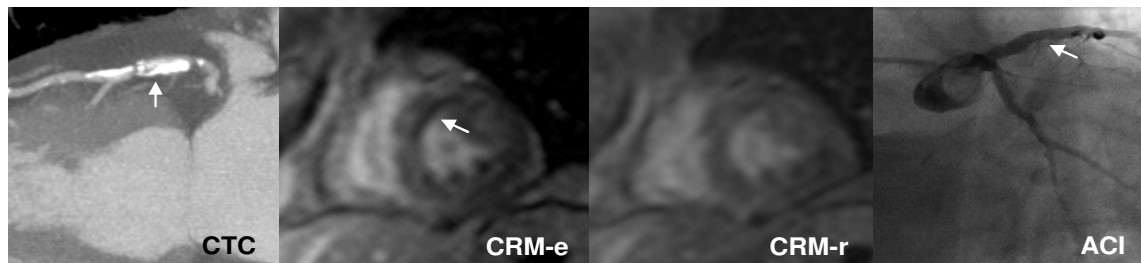


Figura 28. Falso positivo de la CTC-CRM. Obstrucción límite en la arteria descendente anterior proximal producida por una placa calcificada (flecha en la tomografía computarizada coronaria), con isquemia inducible en el subendocardio anteroseptal mesoventricular (flecha en la cardiorresonancia de estrés). La coronariografía invasiva mostró una disminución del diámetro vascular menor del 30 % (flecha en ACI).

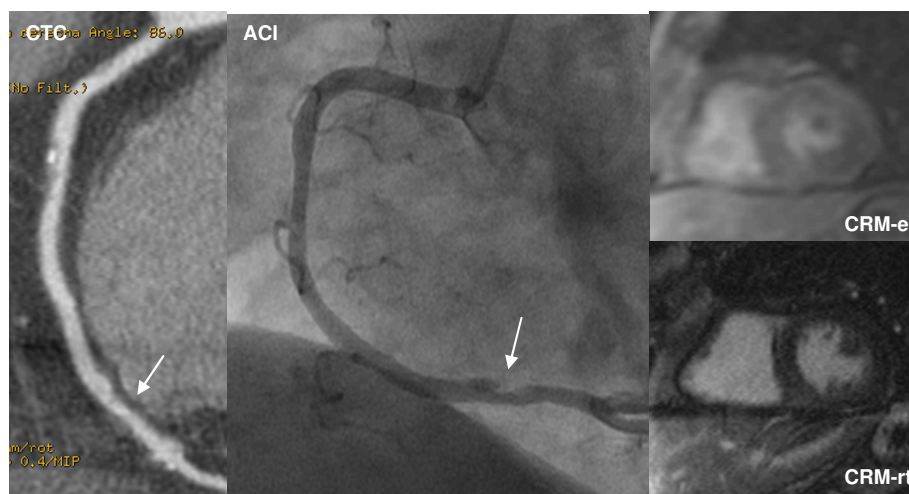


Figura 29. Falso negativo de la CTC-CRM. Placa blanda no estenosante en la coronaria derecha distal (flecha) en la tomografía computarizada coronaria (CTC), sin isquemia/infarto en la cardiorresonancia magnética (e: perfusión en estrés; rt: realce tardío) que se consideró revascularizable (ACI: angiografía coronaria invasiva).

También se han obtenido con sus respectivos IC al 95 % los cocientes de probabilidad positivo y negativo (CPP, CPN), que expresan cuánto cambia la probabilidad de EIC relevante ante una CTC o una CRM patológicas o normales, y la razón de probabilidad u *odds ratio* diagnóstica (ORD), que estima cuánto mayor es

la probabilidad de tener enfermedad significativa en pacientes con pruebas positivas comparados con aquellos en que las pruebas de imagen son negativas.

Para establecer el grado de acuerdo entre procedimientos se ha utilizado el índice kappa de Cohen. Los cálculos estadísticos se han realizado con el *software* para ciencias sociales SPSS versión 15.0 de Windows (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, EE UU).

5. SEGUIMIENTO CLÍNICO DE LOS PACIENTES

Se realizó en cada individuo desde la fecha en que fue sometido a la CTC (primera prueba radiológica) hasta el 30 de junio de 2014, revisando su historia clínica o, en su defecto, consultando al cardiólogo responsable. Un episodio cardiovascular adverso (ECVA) fue definido como un infarto de miocardio agudo (clínico y analítico) o la muerte de origen cardíaco (por arritmia fatal, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio) sobrevenidos en ese periodo, independientemente de si la persona había sido o no sometida a revascularización. También se recogieron las modificaciones terapéuticas consecuencia de los hallazgos de la CTC y la CRM y la posibilidad de otra patología cardíaca o torácica que explicara los síntomas de los pacientes.

6. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

El tipo de análisis elegido fue una descripción de costes como forma parcial de evaluación económica de los costes netos en unidades monetarias (euros=€) de dos alternativas (CTC-CRM y ACI), sin tener en cuenta sus consecuencias y desde el punto de vista hospitalario. Como medida de efectividad a corto plazo se utilizó la clasificación correcta de los integrantes de la cohorte en «enfermo isquémico» o «no enfermo isquémico», como se ha hecho en otros trabajos [171, 172]. El número de VP y VN se calculó a partir de la probabilidad preprueba de EIC (para el caso base se tomó el promedio del 50 %) y la sensibilidad y especificidad de los métodos de imagen con que puede detectarse (figura 30):

- a) Una ACI, patrón oro y, por tanto, con una efectividad del 100 %: un resultado positivo determina una estenosis coronaria significativa real y uno negativo la excluye con certeza. En caso de complicaciones derivadas del procedimiento, su resultado no se considera relevante.

- b) Una CTC y una CRM. Si no existen lesiones, se supone la ausencia de patología dado el VPN de esta combinación. En caso contrario, se confirmará mediante ACI que la estenosis es significativa con vistas a una posible revascularización. El VPP determina la probabilidad de tener EIC significativa con la prueba positiva. Para el caso base se tomarán la sensibilidad y especificidad que resulten en el presente estudio del análisis por paciente, que es el más ajustado a la realidad.

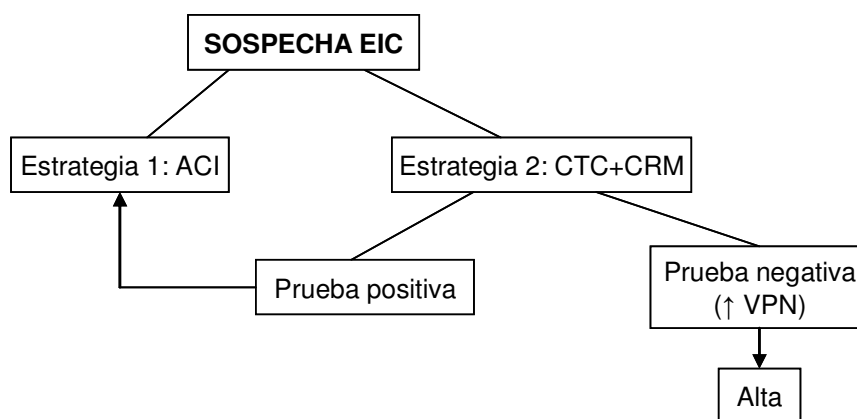


Figura 30. Mapa de actividades con la secuencia asistencial seguida para cada prueba. EIC: enfermedad isquémica coronaria. ACI: angiografía coronaria invasiva. CTC: tomografía computarizada coronaria. CRM: cardiorresonancia magnética de estrés. VPN: valor predictivo negativo.

Se construyó el árbol de decisión según el orden cronológico del proceso (figura 31): el cuadrado simboliza el nodo de decisión donde el profesional sanitario selecciona una u otra técnica de imagen; los círculos son nudos de azar en los que las acciones sobre el enfermo se van sucediendo según la probabilidad asociada a cada situación; y los rectángulos son nodos terminales que representan el final de cada alternativa con el coste directo tangible generado (incluye el de los procedimientos implicados y el de las complicaciones derivadas).

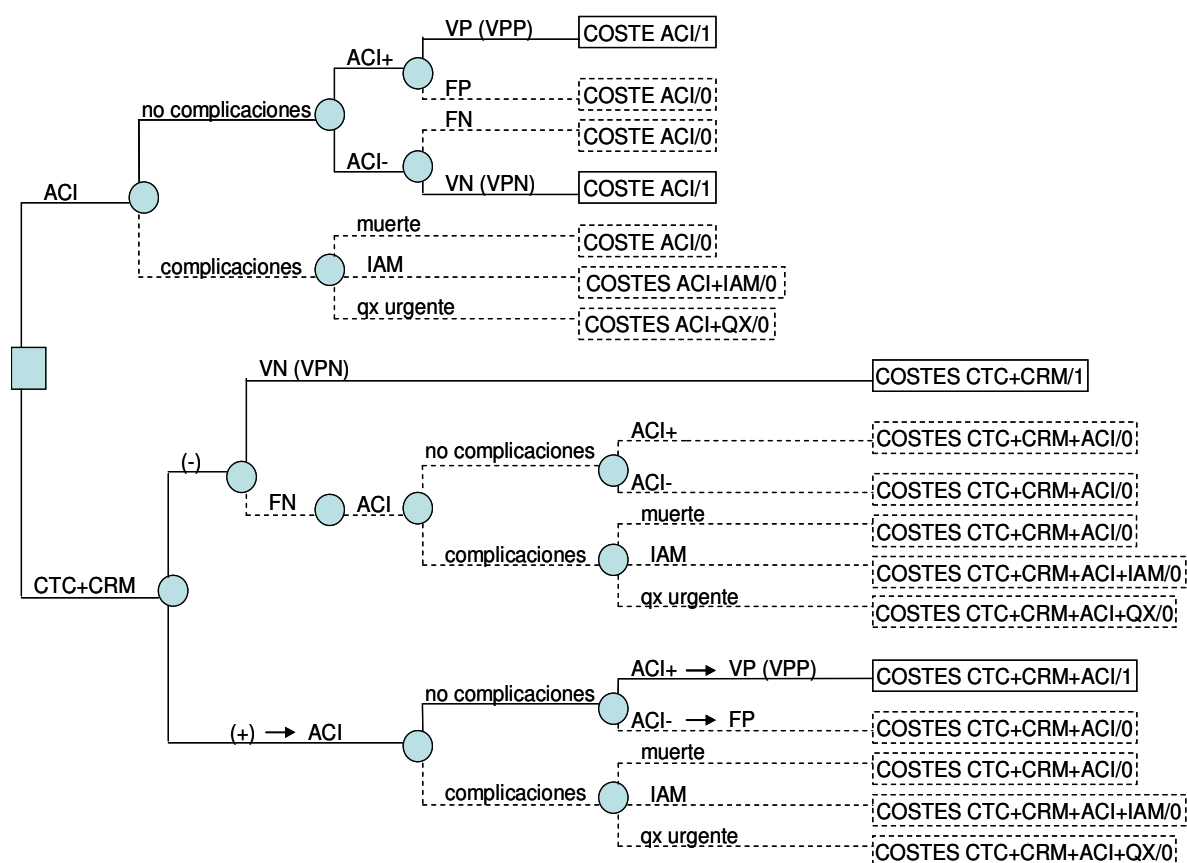


Figura 31. Modelización del programa de actuación. ACI: angiografía coronaria invasiva. IAM: infarto agudo de miocardio. qx: cirugía cardiovascular. CTC-CRM: combinación de tomografía computarizada coronaria y cardiorresonancia magnética de estrés. S: sensibilidad. E: especificidad. (-): negativo. VN: verdadero negativo. FN: falso negativo. VPN: valor predictivo negativo. (+): positivo. VP: verdadero positivo. FP: falso positivo. VPP: valor predictivo positivo.

El coste en euros de cada procedimiento y sus complicaciones se ha extraído de las tarifas aplicables a la prestación de servicios de asistencia sanitaria en los centros dependientes del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha para 2013 [173, 174]. Todos los costes se han supuesto sufragados al completo por el financiador público e incluyen en cada precio establecido cerrado:

- Costes de personal y tiempo, del equipo diagnóstico (precio de adquisición, vida útil y número medio de exploraciones), de material fungible, fármacos (betabloqueantes, nitroglicerina, vasodilatadores) y contrastes (yodo o gadolinio).
- Las pruebas diagnósticas necesarias previas a la realización de la ACI: analítica general (hemograma y bioquímica) y ECG.
- Estancia en la unidad coronaria en caso de infarto agudo de miocardio.

- Todos los costes derivados de un eventual acto quirúrgico cardiovascular urgente (personal especializado, gastos de anestesia, material fungible, prótesis, tratamientos medicamentosos, días de hospitalización, estancia en la unidad de cuidados intensivos, consultas de revisión, etc.).

Así: CTC («angioTC»)=228,75 €; CRM («resonancia doble»)=436,72 €; ACI («angioplastia diagnóstica»)=1409,63 €; infarto agudo de miocardio («estancia en unidad coronaria»)=1587,38 € por día; cirugía urgente («otras intervenciones sobre el corazón»)=6326,53 €.

Se han despreciado los costes derivados de potenciales complicaciones de los contrastes intravenosos y los correspondientes al hipotético desarrollo a largo plazo de un cáncer fatal inducido por radiaciones ionizantes: a pesar de que la irradiación en los estudios retrospectivos con equipos de TC de 64 detectores llega a ser 3 veces superior que con la ACI, en los pacientes de la muestra el riesgo añadido por este concepto es muy bajo en comparación con su perfil de riesgo global y el beneficio potencial de las técnicas de imagen supera al escaso riesgo potencial de muerte por cáncer.

Por último, tampoco se consideran los costes de un eventual tratamiento intervencionista, las consecuencias económicas que podrían tener los hallazgos incidentales cardíacos o torácicos encontrados en la CTC o la CRM y que podrían ser subsidiarios de pruebas diagnósticas adicionales ni los costes futuros de los casos mal diagnosticados (FP y FN). De esta forma, se admite que los gastos asociados a estas contingencias son 0 €, por lo que no se aplica ninguna tasa de descuento.

Para cada estrategia diagnóstica y con los datos de sensibilidad, especificidad y prevalencia de EIC se calcula el coste, el coste incremental, la efectividad, la efectividad incremental y la relación coste-efectividad incremental (RCEI o diferencia entre los costes de cada alternativa dividida por la diferencia entre sus efectividades), que describe lo que cuesta diagnosticar correctamente cada caso adicional. Además se comprobará la robustez del modelo con un análisis de sensibilidad en el que se tomarán las prevalencias mínima y máxima de EIC (30 % y 69 % respectivamente), y la sensibilidad y especificidad límites incluidas en el IC al 95 % que se obtengan para la CTC-CRM del análisis por paciente.

RESULTADOS

1. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CORONARIA RETROSPECTIVA

Veinte pacientes fueron examinados con 100 kilovoltios y 40 con 120. La dosis media de radiación por individuo fue de $14,1 \pm 5$ milisieverts. Nadie experimentó reacciones adversas al medio de contraste ni complicaciones derivadas del uso de betabloqueantes intravenosos o nitroglicerina sublingual.

La dominancia anatómica coronaria fue derecha en 51 casos (con hipoplasia de la CX mediodistal y predominio de una OM en 6), izquierda en 7 (con hipoplasia de la CD mediodistal en 3) y balanceada en 2. Hubo 13 arterias bisectrices y 15 puentes miocárdicos que cubrían parte de algunos segmentos vasculares medios (12 en la DA, 1 en la rama intermedia, 1 en la CX y 1 en la CD), en 2 casos múltiples. En 2 personas el tronco común izquierdo tenía un origen anómalo en el seno coronario derecho (una de ellas presentaba además trayectos parcialmente intramiocárdicos de las arterias DA, bisectriz y CX); en otra, su trayecto era más largo de lo habitual y la CX se angulaba desde su nacimiento y retrocedía varios milímetros (trayecto «en cañón de escopeta») para dirigirse al surco auriculoventricular izquierdo.

Se detectó aterosclerosis coronaria de cualquier grado en 51 pacientes, lo que supone una prevalencia de EAC en la cohorte del 85 %. En 25 (41,7 %) las lesiones fueron significativas: 12 personas tenían enfermedad de 1 vaso, 8 de 2 vasos y 5 de 3 vasos (2 de ellos severa), y el territorio DA fue el más afectado (tabla 7); además, en 15 de ellos (60 %) coexistían lesiones no relevantes en otro(s) territorio(s). En 6 sujetos (10 %) se diagnosticaron obstrucciones arteriales crónicas (en 2 de la CD proximal; en 1 de la CD media; en 1 de una OM proximal; en 1 de la CD y la DA medias; y en 1 de los segmentos proximales de la CD y la OM) y en 16 (26,7 %), estenosis proximal significativa (12 DA, 2 CD, 2 CX).

En 47 individuos había placas calcificadas (completas o formando parte de lesiones mixtas); la presencia de placas blandas aisladas solo se constató en 4 (estenosis proximales no significativas en la CD y la DA). Todas las arterias bisectrices fueron normales y ningún tronco común izquierdo estaba comprometido de modo significativo.

Considerando los 3 troncos coronarios principales con sus ramas respectivas como territorios independientes, se analizaron 180 territorios vasculares y 913 segmentos arteriales. Ochenta y siete (9,5 %) no fueron valorables por ser menores de 1,5 milímetros (n=25), respiración o movimiento durante la adquisición (n=9), arritmia o extrasístoles (n=6), pérdida de la sincronización con el ECG (n=8), teñido insuficiente (n=7), debido a calcificaciones extensas (n=16) o por ser distales a obstrucciones crónicas (n=16). Veinte se consideraron «patológicos» al coincidir con áreas de isquemia miocárdica en la CRM, incluyéndose en los visualizados. En los 826 segmentos valorables restantes (90,5 %) se encontraron 73 estenosis significativas, destacando 8 oclusiones (2 con flujo distal por recanalización heterocoronaria) y afectación proximal de 20 vasos principales (12 DA, 6 CD y 2 CX). En resumen, y si se tiene en cuenta la intención de diagnosticar del estudio, la CTC demostró enfermedad relevante en 93 de 846 segmentos (11 %), correspondientes a 43 de 180 arterias coronarias (23,9 %).

Hallazgos CTC	Pacientes (n=60)	Territorios (n=180)	Segmentos (n=913)
Sin enfermedad coronaria	9 (15)	65 (36,1)	460 (50,4)
Estenosis no significativas	41 (68,3)	72 (40)	293 (32)
CD	27 (45)	27 (15)	96 (10,5)
DA	27 (45)	27 (15)	129 (14,1)
CX	18 (30)	18 (10)	68 (7,4)
Estenosis significativas	25 (41,7)	43 (23,9)	73 (8)
CD	12 (20)	12 (6,7)	15 (1,6)
DA	22 (36,7)	22 (12,2)	47 (5,2)
CX	9 (15)	9 (5)	11 (1,2)

Tabla 7. Resultados de la tomografía computarizada coronaria retrospectiva; en los segmentos no se incluyen los 87 inicialmente no valorables. CD: arteria coronaria derecha. DA: tronco común izquierdo y/o arteria descendente anterior. CX: arteria circunfleja. n: tamaño muestral. (): porcentaje del total.

2. CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA DE ESTRÉS

La respuesta hemodinámica al dipiridamol fue positiva en todos los casos (la hiperemia inducida se tradujo en taquicardización y aumento de la PA sistólica), sin complicaciones inmediatas que obligaran a interrumpir precozmente su administración. Tampoco hubo reacciones alérgicas al gadolinio. La calidad de las exploraciones se juzgó como suficiente para efectuar los análisis.

En el miocardio se valoraron 180 territorios y 960 segmentos con aporte coronario teóricamente independiente. Aparecieron hallazgos significativos en 27

territorios (15 %) de 22 pacientes (36,7 %). En 5 de los 60 sujetos (8,3 %) se detectaron infartos subendocárdico-transmurales en 5 territorios (2,8 %; ninguno en el DA) que implicaban 17 segmentos miocárdicos (1,8 %); 3 de ellos presentaban isquemia inducible periinfarto (6 segmentos irrigados por la CD) y en 2 había además isquemia en territorios adicionales (1 en cada caso). Contando con estos 2 últimos, un total de 19 individuos mostraron defectos reversibles de la perfusión subendocárdica en 22 territorios (12,2 %), correspondientes a 61 segmentos (6,3 %). En los 7 pacientes con dominancia coronaria izquierda se consideró que los segmentos inferiores del VI estaban irrigados por la CX: solo se demostró isquemia inducible en 3 casos, 2 en el territorio DA (defectos anteriores y anteroseptales) y 1 en el CX (compromiso inferolateral mediobasal e inferior apical). Salvo en los infartos, no hubo realce miocárdico tardío. Diecisiete personas tenían enfermedad de 1 vaso (15 de ellas con déficits reversibles y 2 con infartos) y 5 de 2 vasos. Por territorios afectados, el DA fue el más común (tabla 8).

Veintitrés exploraciones (38,3 %) fueron normales y en 17 (28,3 %) se observaron defectos de perfusión fijos (en estrés y reposo) que no se atribuyeron a EAC subyacente: 11 en el septo mediobasal (6 de ellos transmurales; en uno de los subendocárdicos coexistía un infarto en el territorio CD), 2 en la cara inferolateral mediobasal (subendocárdicos; en un caso coexistía isquemia inducible en el territorio DA) y 4 en ambas localizaciones (subendocárdicos).

Hallazgos CRM	Pacientes (n=60)	Territorios (n=180)	Segmentos (n=960)
Normal	23 (38,3)	132 (73,3)	777 (80,9)
Alteraciones inespecíficas	17 (28,3)	21 (11,7)	99 (10,3)
Isquemia inducible	19 (31,7)	22 (12,2)	67 (7)
Defectos CD	4 (6,7)	4 (2,2)	15 (1,6)
Defectos DA	12 (20)	12 (6,7)	39 (4,1)
Defectos CX	6 (10)	6 (3,3)	13 (1,3)
Infarto	5 (8,3)	5 (2,8)	17 (1,8)
CD	4 (6,7)	4 (2,2)	13 (1,4)
CX	1 (1,6)	1 (0,6)	4 (0,4)

Tabla 8. Resultados de la cardi resonancia magnética de estrés/realce tardío. La isquemia perilesional asociada a un infarto se ha incluido como parte de este en el cómputo por pacientes y territorios. CD: territorio coronario derecho. DA: territorio descendente anterior. CX: territorio circunflejo. n: tamaño muestral. (): porcentaje del total.

3. ANGIOGRAFÍA CORONARIA INVASIVA

Solo se practicó a 54 individuos (90 % de la cohorte), pues en los otros 6 la CTC y la CRM no habían mostrado anomalías (en uno el resultado de la ACI había sido normal 8 años antes y no se consideró repetir la intervención): contando con ellos, la ACI fue normal en 21 sujetos (35 %). No se registraron problemas en la realización o interpretación del procedimiento.

De los 913 segmentos, 25 hipoplásicos y 10 distales a 12 obstrucciones crónicas no fueron analizables (3,8 %). En 4 casos dudosos o límite se completó el estudio con una guía de presión, que mostró enfermedad significativa en 1 caso (RFF=0,75 en una estenosis del 55 % de una DA media).

Se detectó ateromatosis coronaria de cualquier grado en 39 de los 60 pacientes (prevalencia de EAC en el grupo de estudio del 65 %), con estenosis significativas en 17 (28,3 %), correspondientes a 30 de 180 arterias coronarias (16,6 %) y a 45 de 878 segmentos (5 %). En 7 personas hubo enfermedad de 1 vaso, en 7 de 2 vasos y en 3 de 3 vasos, con mayor frecuencia en la DA (tabla 9). Once (18,3 %) tenían oclusiones en 12 territorios (la mitad en el CD, 4 en el DA y 2 en el CX) y 9 (15 %) lesiones relevantes en 12 segmentos proximales (6 CD, 5 DA, 1 CX). Ningún tronco común izquierdo estaba afectado de forma significativa y todas las arterias bisectrices (n=13) fueron normales.

Durante el mismo acto se dilataron con balón 2 vasos patológicos (DA y CX) de 1 sujeto y en otros 9 (11 arterias: 3 CD, 6 DA, 1 CX y 1 OM) se colocaron endoprótesis.

Hallazgos ACI	Pacientes (n=60)	Territorios (n=180)	Segmentos (n=913)
Sin enfermedad coronaria	21 (35)	91 (50,6)	584 (64)
Estenosis no significativas	30 (55)	59 (32,8)	249 (27,3)
CD	22 (36,7)	22 (12,2)	79 (8,7)
DA	25 (41,7)	25 (13,9)	119 (13)
CX	12 (20)	12 (6,7)	51 (5,6)
Estenosis significativas	17 (28,3)	30 (16,6)	45 (4,9)
CD	8 (13,3)	8 (4,4)	11 (1,2)
DA	14 (23,3)	14 (7,8)	24 (2,6)
CX	8 (13,3)	8 (4,4)	10 (1,1)

Tabla 9. Resultados de la angiografía coronaria invasiva; en los segmentos no se incluyen los 35 inicialmente no valorables. CD: arteria coronaria derecha. DA: tronco común izquierdo y/o arteria descendente anterior. CX: arteria circunfleja. n: tamaño muestral. (): porcentaje del total.

4. COMBINACIÓN TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CORONARIA-CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA

La CTC-CRM fue normal (sin alteraciones de ningún tipo) en 6 individuos y negativa (coronariopatía leve sin repercusión miocárdica) en 23. El 88,5 % de las exploraciones con aterosclerosis subclínica coincidió con una perfusión normal.

Se diagnosticó enfermedad relevante por ambas técnicas (estenosis coronaria significativa e isquemia inducible o infarto) en 74 segmentos miocárdicos (7,7 %) correspondientes a 21 territorios coronarios principales (11,7 %) de 16 pacientes (26,7 %). Once personas tenían enfermedad de 1 vaso y 5 de 2 vasos (tabla 10). En 6 de ellas se detectaron además discordancias en 7 de los territorios, pues se consideraron positivos en la CTC y negativos en la CRM: 5 ocurrieron en el territorio DA, 1 en el CD y 1 en el CX.

EIC significativa en CTC+CRM	Pacientes (n=60)	Territorios (n=180)
Total	16 (26,7)	21 (11,7)
CD	7 (11,7)	7 (3,9)
DA	9 (15)	9 (5)
CX	5 (8,3)	5 (2,8)

Tabla 10. Isquemia coronaria relevante en la tomografía computarizada coronaria y la cardiorresonancia magnética de estrés. CD: territorio coronario derecho. DA: territorio descendente anterior. CX: territorio circunflejo. n: tamaño muestral. (): porcentaje del total.

La CTC no demostró lesiones significativas en 6 individuos con isquemia reversible en la CRM: uno presentaba el trayecto anormalmente largo y angulado de la CX; en otro había tejido miocárdico que recubría la CX proximal; en 2 existían placas blandas largas en la DA proximal con remodelado arterial positivo; un quinto mostró placas calcificadas excéntricas en la DA proximal con reducción del 30 % del diámetro luminal; y en el último el estudio fue normal. La ACI fue negativa en todas las situaciones.

En 9 pacientes se detectaron estenosis iguales o superiores al 50 % por CTC en 15 arterias coronarias mayores (4 CD, 8 DA y 3 CX): en 5 la CRM fue normal y en los 4 restantes se observaron defectos fijos de la perfusión en el septo interventricular (el 75 % transmurales). Un tercio de las oclusiones descritas en la CTC no tuvo correspondencia en la CRM; tampoco 2 casos de enfermedad multivaso (uno de ellos angiográficamente positivo). Ocho pacientes con

aterosclerosis proximal relevante (13,3 %) mostraron isquemia inducible en los territorios correspondientes (5 DA, 2 CD, 1 CX).

La exactitud, seguridad y concordancia diagnósticas de ambas pruebas para detectar EIC significativa fue del 75 %, 49 % y 75 % ($\kappa=0,48$) respectivamente en el análisis por paciente, y del 84,4 %, 63,4 % y 84 % ($\kappa=0,51$) en el análisis por territorios.

5. COMPARACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CORONARIA CON LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA

Todas las lesiones no significativas descritas en la CTC fueron ratificadas por ACI, método para el que pasaron desapercibidas (estudios normales) las placas blandas de las 4 personas en las que esta era la única manifestación de EAC. En 15 pacientes (25 %) hubo patología significativa por ambas técnicas en el mismo territorio arterial (26 de los 180 -14,4 %-, correspondientes a 51 de 846 segmentos -6 %-) (tabla 11).

EAC significativa en CTC+ACI	Pacientes (n=60)	Territorios (n=180)
Total	15 (25)	26 (14,4)
CD	7 (11,7)	7 (3,9)
DA	13 (21,6)	13 (7,2)
CX	6 (10)	6 (3,3)

Tabla 11. Enfermedad ateromatosa relevante tanto en la tomografía computarizada coronaria como en la coronariografía invasiva. CD: territorio coronario derecho. DA: territorio descendente anterior. CX: territorio circunflejo. n: tamaño muestral. (): porcentaje del total.

En 4 de ellos se detectaron además discordancias en otros territorios: uno con enfermedad coronaria en la DA (segmento medio y las dos primeras diagonales) y otro con una estenosis significativa en la CD distal solo se consideraron positivos en la CTC; y una obstrucción del 70 % del *ostium* de la CD y una lesión severa en el origen de la OM únicamente se visualizaron en la ACI.

Por angiografía se diagnosticaron casi el doble de oclusiones crónicas que por CTC, método que subestimó especialmente las del territorio DA. La enfermedad proximal severa fue concordante en ambos métodos en 8 individuos (9 arterias: 4 CD, 4 DA y 1 CX). Diez casos considerados positivos en la CTC (el 80 % en el territorio DA) fueron negativos en la ACI: se trataba de estenosis que disminuían del 50 al 65 % la luz vascular y excepto 2, no se acompañaron de isquemia miocárdica.

Por último, en 2 sujetos, la ACI demostró lesiones significativas en una DA media (con un 75 % de obstrucción) y en una OM (ocluida) que para la CTC fueron irrelevantes. La proporción de FP en los análisis por paciente y territorios fue del 23,3 % y 11,3 %, y la de FN del 11,8 % y 13,3 % respectivamente (tabla 12).

Pacientes	ACI +	ACI -	Total
CTC +	15	10	25
CTC -	2	33	35
Total	17	43	60

Territorios	ACI +	ACI -	Total
CTC +	26	17	43
CTC -	4	133	137
Total	30	150	180

Tabla 12. Tablas 2×2 que valoran la tomografía computarizada coronaria respecto a la angiografía coronaria (prueba de referencia) por paciente y territorios.

La sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud diagnóstica, cocientes de probabilidad, ORD y ABCOR de la CTC respecto a la ACI se muestran en las tablas 18 y 19. El acuerdo global entre ambos métodos para detectar patología coronaria significativa fue del 80 % ($\kappa=0,57$) en el análisis por paciente y del 88 % ($\kappa=0,64$) en el análisis por territorios. En ambos casos el valor del cociente de verosimilitud negativo fue bueno (0,15).

6. COMPARACIÓN DE LA CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA CON LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA

En 13 pacientes (21,7 %) hubo enfermedad significativa por ambos métodos en el mismo territorio arterial (17 de los 180 -9,4 %-) (tabla 13). En 7 de ellos se detectaron además discordancias en otros territorios: en un individuo existía isquemia inducible en un segmento del territorio CD en el que la ACI mostró irregularidades lumenales; y en 6, lesiones relevantes en la ACI (2 en el territorio CD, 4 en el DA y 1 en el CX) que no tuvieron traducción en la CRM.

EIC significativa en CRM+ACI	Pacientes (n=60)	Territorios (n=180)
Total	13 (21,6)	17 (9,5)
CD	5 (8,3)	5 (2,8)
DA	7 (11,7)	7 (3,9)
CX	5 (8,3)	5 (2,8)

Tabla 13. Isquemia coronaria relevante en la cardiorresonancia magnética de estrés y la coronariografía invasiva. CD: territorio coronario derecho. DA: territorio descendente anterior. CX: territorio circunflejo. n: tamaño muestral. (): porcentaje del total.

En 9 personas con defectos perfusionales en estrés (2 en el territorio CD, 5 en el DA y 2 en el CX), la angiografía fue negativa. Y un 36,4 % de las oclusiones coronarias no tuvo correspondencia en la CRM. Finalmente, en 4 sujetos, la ACI pero no la CRM demostró patología significativa en 9 segmentos de 7 territorios arteriales (2 CD, 3 DA y 2 CX). La proporción de FP en los análisis por paciente y territorios fue del 20,9 % y 6,7 %, y la de FN del 23,5 % y 43,3 % respectivamente (tabla 14).

Pacientes	ACI +	ACI -	Total	Territorios	ACI +	ACI -	Total
CRM +	13	9	22	CRM +	17	10	27
CRM -	4	34	38	CRM -	13	140	153
Total	17	43	60	Total	30	150	180

Tabla 14. Tablas 2×2 que comparan la cardiorresonancia magnética de estrés con la angiografía coronaria (prueba de referencia) por paciente y territorios.

En las tablas 18 y 19 se presentan la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud diagnóstica, cocientes de probabilidad, ORD y ABCOR de la CRM comparada con la ACI. La concordancia entre las dos técnicas para detectar EIC relevante fue del 78 % ($\kappa=0,51$) en el análisis por paciente y del 87 % ($\kappa=0,52$) en el análisis por territorios.

7. COMBINACIÓN TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CORONARIA-CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA FRENTE A ANGIOGRAFÍA CORONARIA

De los 21 territorios arteriales comprometidos en los 16 pacientes diagnosticados de isquemia coronaria mediante la alternativa incruenta, la ACI no mostró lesiones significativas en 3 (tablas 15 y 16). Correspondían en la CTC a una estenosis del 50 % en una DA proximal, otra del 52 % en una CD distal y una tercera del 54 % en una DA media, con isquemia inducible en 2 segmentos miocárdicos en cada caso. En los 13 individuos restantes hubo además discordancia en otros 3 territorios: una estenosis del 65 % de una CD distal, no significativa en la ACI y con un defecto de la perfusión subendocárdica apical inferior; y obstrucciones angiográficas en la CD proximal (del 70 %) y la OM (del 75 %) con CTC-CRM negativa.

EIC	Pacientes (n=60)	Territorios (n=180)
<i>Significativa por CTC+CRM+ACI</i>	13 (21,6)	17 (9,5)
CD	5 (8,3)	5 (2,8)
DA	7 (11,7)	7 (3,9)
CX	5 (8,3)	5 (2,8)
<i>Significativa en cualquier método</i>	33 (55)	53 (29,4)
CD	14 (23,3)	14 (7,8)
DA	26 (43,3)	26 (14,4)
CX	13 (21,7)	13 (7,2)
<i>CTC+CRM+ACI sin EIC significativa</i>	21 (35)	109 (60,6)
<i>Combinación CTC+CRM+ACI normal</i>	6 (10)	18 (10)

Tabla 15. Hallazgos en las combinaciones de los diferentes procedimientos. CTC: tomografía computarizada coronaria. CRM: cardiorresonancia magnética de estrés. ACI: angiografía coronaria invasiva. CD: territorio coronario derecho. DA: territorio descendente anterior. CX: territorio circunflejo. n: tamaño muestral. (): porcentaje del total.

P_{total}=60 T_{total}=180	CTC	CRM	ACI
1	+ CD	+ CD	- CD
1	- CD	+ CD	- CD
2	+ DA	+ DA	+ DA
1	+ DA	+ DA	- DA
4	+ DA	- DA	- DA
3	- DA	+ DA	- DA
1	- DA	- DA	+ DA
1	+ CX	+ CX	+ CX
1	+ CX	- CX	- CX
2	- CX	+ CX	- CX
1	- CX	- CX	+ CX
1	+ CD + DA	+ CD + DA	+ CD + DA
1	+ CD + DA	+ CD + DA	- CD + DA
1	+ CD + DA	+ CD - DA	+ CD + DA
1	+ CD + DA	+ CD - DA	+ CD - DA
1	+ CD + DA	- CD - DA	+ CD + DA
1	+ CD + DA	- CD - DA	- CD - DA
1	- CD + DA	- CD + DA	+ CD + DA
1	+ DA + CX	+ DA + CX	+ DA + CX
1	+ DA - CX	+ DA - CX	+ DA + CX
1	+ DA + CX	- DA + CX	+ DA + CX
2	+ CD + DA + CX	+ CD - DA + CX	+ CD + DA + CX
1	+ CD + DA + CX	- CD - DA - CX	+ CD + DA + CX
1	+ CD + DA + CX	- CD + DA - CX	- CD - DA - CX
1	+ CD + DA + CX	- CD - DA - CX	- CD - DA - CX
P_{total}=33 (55) T_{total}=53 (29,4)	P₊=25 (41,7) T₊=43 (11,7)	P₊=22 (36,7) T₊=27 (15)	P₊=17 (28,3) T₊=30 (16,7)

Tabla 16. Resumen del número de pacientes (P) y territorios (T) afectados en alguno de los procedimientos: por los 3 métodos se demostró patología significativa monovaso en 9 individuos y de 2 vasos en 4. CTC: tomografía computarizada coronaria. CRM: cardioponancia magnética de estrés. ACI: angiografía coronaria invasiva. (+): patología significativa. (-): estudio normal o sin lesiones relevantes. CD: territorio coronario derecho. DA: territorio descendente anterior. CX: territorio circunflejo. (>): porcentaje del total.

Por su parte, la ACI fue la única prueba positiva en 2 personas (estenosis del 75 % de una DA media y oclusión de una OM que pasaron desapercibidas en la CTC y sin isquemia/infarto en la CRM). El porcentaje de FP en los análisis por paciente y territorios fue del 7 % y 2,7 %, y el de FN del 23,5 % y 43,3 % respectivamente (tabla 17).

Pacientes	ACI +	ACI -	Total	Territorios	ACI +	ACI -	Total
CTC-CRM +	13	3	16	CTC-CRM +	17	4	21
CTC-CRM -	4	40	44	CTC-CRM -	13	146	159
Total	17	43	60	Total	30	150	180

Tabla 17. Tablas 2×2 que evalúan la combinación tomografía computarizada coronaria-cardiorresonancia magnética de estrés respecto a la angiografía coronaria (prueba de referencia) por paciente y territorios.

La sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud diagnóstica, cocientes de probabilidad, ORD y ABCOR de la combinación CTC-CRM respecto a la ACI se exponen en las tablas 18 y 19. El grado de acuerdo para detectar EIC significativa fue bueno tanto en el análisis por paciente (88 %; $\kappa=0,71$) como por territorios (91 %; $\kappa=0,61$). En ambos casos el valor del cociente de verosimilitud positivo fue excelente (10,96 y 21,25 respectivamente), mientras que el negativo fue bajo (0,25 en el análisis por paciente y 0,45 en el análisis por territorios).

Técnica	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exactitud (%)
CTC / ACI					
Por paciente	88,2 (65,7-96,7; 15/17)	76,7 (62,3-86,8; 33/43)	60 (40,7-76,6; 15/25)	94,3 (81,4-98,4; 33/35)	80 (68,2-88,2; 48/60)
Por territorios	86,7 (70,3-94,7; 26/30)	88,7 (82,6-92,8; 133/150)	60,5 (45,6-73,6; 26/43)	97,1 (92,7-98,9; 133/137)	88,3 (82,8-92,2; 159/180)
CRM / ACI					
Por paciente	76,5 (52,7-90,4; 13/17)	79,1 (64,8-88,6; 34/43)	59,1 (38,7-76,7; 13/22)	89,5 (75,9-95,8; 34/38)	78,3 (66,4-86,9; 47/60)
Por territorios	56,7 (39,2-72,6; 17/30)	93,3 (88,2-96,3; 140/150)	63 (44,2-78,5; 17/27)	91,5 (86-95; 140/153)	87,2 (81,6-91,3; 157/180)
CTC+CRM / ACI					
Por paciente	76,5 (52,7-90,4; 13/17)	93 (81,4-97,6; 40/43)	81,3 (57-93,4; 13/16)	90,9 (78,8-96,4; 40/44)	88,3 (77,8-94,2; 53/60)
Por territorios	56,7 (39,2-72,6; 17/30)	97,3 (93,3-99; 146/150)	81 (60-92,3; 17/21)	91,8 (86,5-95,2; 146/159)	90,6 (85,4-94; 163/180)

Tabla 18. Comparación de la precisión diagnóstica de los distintos métodos de imagen. CTC: tomografía computarizada coronaria. CRM: cardiorresonancia magnética de estrés. ACI: angiografía coronaria invasiva. (): intervalo de confianza al 95 % y número/total. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

Técnica	CPP	CPN	ORD	ABCOR
CTC / ACI				
Por paciente	3,79 (2,15-6,71)	0,15 (0,04-0,57)	24,75 (4,82-127,12)	0,82±0,06 (0,71-0,94)
Por territorios	7,65 (4,78-12,22)	0,15 (0,06-0,38)	50,85 (15,82-163,44)	0,88±0,04 (0,8-0,95)
CRM / ACI				
Por paciente	3,65 (1,93-6,92)	0,3 (0,12-0,72)	12,28 (3,21-46,89)	0,78±0,07 (0,64-0,91)
Por territorios	8,5 (4,33-16,7)	0,46 (0,3-0,71)	18,31 (6,97-48,1)	0,77±0,06 (0,66-0,88)
CTC+CRM / ACI				
Por paciente	10,96 (3,57-33,69)	0,25 (0,11-0,6)	43,33 (8,55-219,51)	0,85±0,06 (0,72-0,97)
Por territorios	21,25 (7,69-58,71)	0,45 (0,29-0,67)	47,73 (13,98-162,99)	0,77±0,06 (0,66-0,88)

Tabla 19. Cocientes de probabilidad positivo (CPP) y negativo (CPN), razón de probabilidad diagnóstica (ORD) y área bajo la curva operador-receptor (ABCOR) de los distintos métodos de imagen. CTC: tomografía computarizada coronaria. CRM: cardiorresonancia magnética de estrés. ACI: angiografía coronaria invasiva. (): intervalo de confianza al 95 %.

8. SEGUIMIENTO CLÍNICO

Los integrantes de la cohorte han sido seguidos una media de 24 ± 13 meses (intervalo: 5-45 meses; mediana: 21,5 meses) sin que se haya registrado ningún ECVA ni pérdida. En 16 pacientes no se modificó el tratamiento. Al 73,3 % restante se le añadió uno o varios fármacos como consecuencia de los hallazgos de la CTC o la CRM: betabloqueantes en 24 casos, estatinas en 27, ácido acetilsalicílico en 25 e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en 6.

Doce individuos (20 %) fueron sometidos a tratamiento intervencionista, casi todos (83,3 %) en el mismo acto de realización de la ACI. La mitad eran diabéticos y 4 de ellos tenían además hipercolesterolemia y cargas cálcicas mayores de 530 UA. En 11 arterias de 9 sujetos se colocaron endoprótesis y en uno se dilataron con balón 2 vasos enfermos. A otras 2 personas con enfermedad multivazo se les practicó cirugía de derivación en un segundo tiempo. En todos ellos se instauró doble antiagregación. La combinación diagnóstica incruenta identificó con precisión la lesión culpable en la mayoría de los territorios (17 de 19).

No se demostró otra patología cardíaca o torácica responsable de la clínica de los pacientes.

9. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

En la cohorte no hubo complicaciones derivadas de la ACI (costes del infarto agudo de miocardio, cirugía urgente o muerte=0 €). En la figura 32 se muestra el proceso con las probabilidades asociadas a cada rama para el caso base (prevalencia de EIC del 50 % y sensibilidad y especificidad de la combinación CTC-CRM del 76,5 % y el 93 % respectivamente), la probabilidad condicionada de cada acontecimiento (producto de las probabilidades de las ramas precedentes) y el coste global de cada nudo. Para una prevalencia de enfermedad del 50 % se logra el diagnóstico correcto en el 84,75 % de las ocasiones.

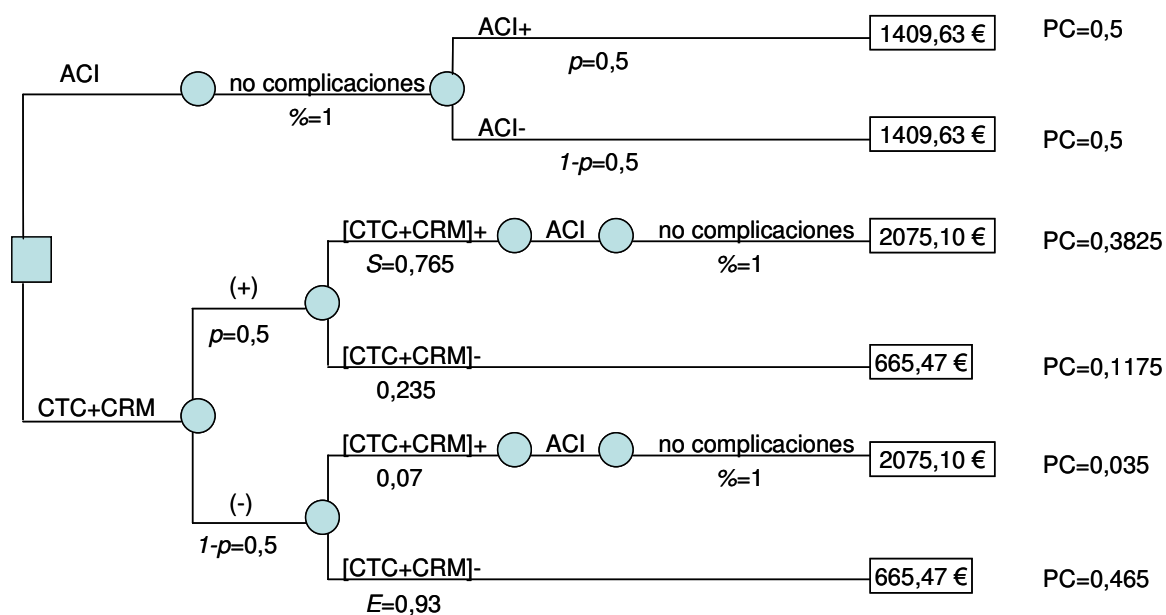


Figura 32. Medida de efectividad del caso base. ACI: angiografía coronaria invasiva. CTC+CRM: combinación de la tomografía computarizada coronaria y la cardi resonancia magnética de estrés. (+): positivo. (-): negativo. p : prevalencia de enfermedad isquémica coronaria. S : sensibilidad. E : especificidad. PC: probabilidad condicionada.

El coste por paciente para cada una de las alternativas diagnósticas se calculó multiplicando el coste base total de cada nudo por la probabilidad condicionada, y ascendió a 1253,98 € para la combinación CTC-CRM y a 1409,63 € para la ACI, lo que supone un coste incremental de 155,65 €. La RCEI fue de 1020,65 € (coste por caso adicional diagnosticado si se opta por la estrategia invasiva).

Para el análisis de sensibilidad se ha determinado cómo influyen las probabilidades preprueba mínima (30 %) y máxima (69 %) de EIC y la sensibilidad (52,7 %; 90,4 %) y especificidad (81,4 %; 97,6 %) límites de la combinación CTC-CRM obtenidas en el presente estudio del análisis por paciente. Las RCEI para la ACI oscilaron entre 7416,45 € para una prevalencia de EIC del 30 % y 391,37 € para una prevalencia del 69 %, considerando como medida de efectividad los pacientes correctamente clasificados; a mayor prevalencia, la ACI resulta una mejor opción que la combinación no invasiva, pues su efectividad es igual o superior a menor coste (RCEI negativa o dominante) (tabla 20). Los resultados con los distintos parámetros de estimación han sido robustos en casi todas las asunciones, incluso en el peor escenario posible (mínima fiabilidad diagnóstica de la CTC-CRM con máxima probabilidad preprueba de enfermedad), de modo que la estrategia incruenta puede ser coste-efectiva testada retrospectivamente.

	COSTE CTC+CRM (€)	EFFECTIVIDAD CTC+CRM	COSTE Δ ACI (€)	EFFECTIVIDAD Δ ACI	RCEI ACI (€/efectividad)
<i>Prevalencia EIC=30 %</i>					
S y E mínimas	1071,86	0,7279	337,77	0,2721	1241,34
S=76,5 % y E=93 %	1058,04	0,8805	351,59	0,1195	2942,17
S y E máximas	1071,44	0,9544	338,19	0,0456	7416,45
<i>Prevalencia EIC=50 %</i>					
S y E mínimas	1168	0,6705	241,63	0,3295	733,32
S=76,5 % y E=93 %	1253,98	0,8475	155,65	0,1525	1020,65
S y E máximas	1319,53	0,9400	90,10	0,0600	1501,67
<i>Prevalencia EIC=69 %</i>					
S y E mínimas	1259,33	0,61597	150,30	0,38403	391,37
S=76,5 % y E=93 %	1440,13	0,81615	-30,50	0,18385	-165,89
S y E máximas	1555,22	0,92632	-145,59	0,07368	-1975,98

Tabla 20. Resultados del análisis de sensibilidad (en negrita el caso base). Se han tomado diferentes probabilidades preprueba de enfermedad isquémica coronaria (EIC) y diversas sensibilidades (S) y especificidades (E) de la combinación tomografía computarizada coronaria retrospectiva (CTC) y cardioponancia magnética de estrés (CRM). ACI: angiografía coronaria invasiva. Δ: incremental.

DISCUSIÓN

1. MORFOLOGÍA CORONARIA Y PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Aunque la ACI es la técnica más precisa para evaluar el luminograma coronario por su resolución temporal, no refleja las consecuencias que las alteraciones hemodinámicas tienen en el miocardio, los efectos de la circulación colateral, la masa cardíaca viable o la morfología, composición y longitud de las placas ateromatosas [83]. Además subestima la extensión y severidad de la enfermedad proximal y distal a una lesión principal en casos de aterosclerosis difusa. Lo mismo ocurre con la CTC: al ser un método primordialmente morfológico, es insuficiente para predecir el significado fisiológico de una estenosis coronaria, pues el flujo se mantiene hasta el 75 % de obstrucción [74, 124, 132, 157]. De ahí la importancia del abordaje combinado con una prueba objetiva de isquemia (CRM) antes de una eventual revascularización [83, 169].

Una consideración importante cuando se correlacionan obstrucción coronaria y perfusión miocárdica es el punto de corte para definir una estenosis como «significativa». No existen muchos datos sobre la exactitud diagnóstica de la CTC para diferentes niveles de estenosis, pero el ensayo ACCURACY apenas mostró una diferencia del 1 % en la sensibilidad para detectar obstrucciones de al menos el 50 % con aquellas que superaban el 70 % [112]. En este caso se ha elegido el 50 % del diámetro vascular para mejorar la discriminación de lesiones, evitar pruebas adicionales y excluir EAC significativa. Estos aspectos quedan reflejados en el excelente VPN (mayor del 94 %) y el bajo CPN (0,15) obtenidos en los análisis por paciente y territorios, comparables a los de diversas series [110, 112-114, 118]; es más, si se hubiera optado exclusivamente por una CTC diagnóstica, solo un 5,7 % de los pacientes que hubieran requerido una ACI no habrían sido sometidos a ella.

Pero el valor del 50 % empeora la sensibilidad y el VPP para diagnosticar obstrucciones relevantes y aumenta los FN. Parte de los FN de la serie puede explicarse porque se tomaron como «permeables» la mayoría de las arterias no visualizadas en la CTC (67 de 87), cuando lo habitual sería suponer una distribución equitativa entre segmentos normales y patológicos. De cualquier forma, dado que el principal requisito del procedimiento es que demuestre todos los vasos de

importancia terapéutica, no parece aceptable desde el punto de vista médico excluirlos si no se visualizan [175]. Además, es normal que la sensibilidad sea menor cuando predomina la afectación monovaso (como ocurre en la cohorte) y que tanto ella como el VPP disminuyan por influencia de los FP (sobrestimación del grado de estenosis por placas calcificadas, presentes en más del 75 % de nuestros pacientes, o lesiones de cuantificación límite o dudosa), por haber incluido en el análisis segmentos arteriales no valorables y por la todavía limitada resolución espacial de la CTC. Estas situaciones, donde la CTC es menos exacta, pueden «corregirse» con pruebas adicionales de isquemia [114, 139].

En consonancia con la bibliografía [49-51, 54, 55, 57, 65, 67-70], la CRM mostró un VPN alto (superior al 89 %) y una especificidad media-alta (por encima del 79 %) para descartar lesiones significativas (especialmente en el análisis por territorios), aunque la sensibilidad y el VPP fueron peores. Esto indica que no todas las estenosis iguales o mayores del 50 % producen irremisiblemente un defecto de perfusión en el segmento miocárdico irrigado y que hay alteraciones isquémicas sin traducción en la ACI. Las imágenes revelaron la localización predominantemente subendocárdica de los defectos (acorde con su mayor vulnerabilidad a la isquemia) y su aparición en miocardio viable.

En conjunto, y aunque la CRM resultó útil para valorar obstrucciones relevantes, persiste cierto número de falsos positivos y negativos. Respecto a los primeros es posible invocar una respuesta insuficiente ante un mayor requerimiento hiperémico (casos de la CX «en cañón de escopeta» o de los puentes miocárdicos), una disfunción endotelial o una alteración microvascular con arterias epicárdicas permeables (¿trombolisis espontánea?) [55]. Alternativamente, un FP de la CRM podría representar en realidad un FN de la ACI en el contexto de patología angiográficamente «invisible» pero capaz de producir isquemia subendocárdica, como ocurrió en un paciente, o si la aterosclerosis queda enmascarada por el remodelado positivo (figura 33). La determinación de una RFF proximal y distal en el vaso problema o del flujo diastólico en la DA en estrés y reposo mediante Doppler transtorácico permite aclarar el origen del dolor retroesternal en casos dudosos [41, 67, 176].

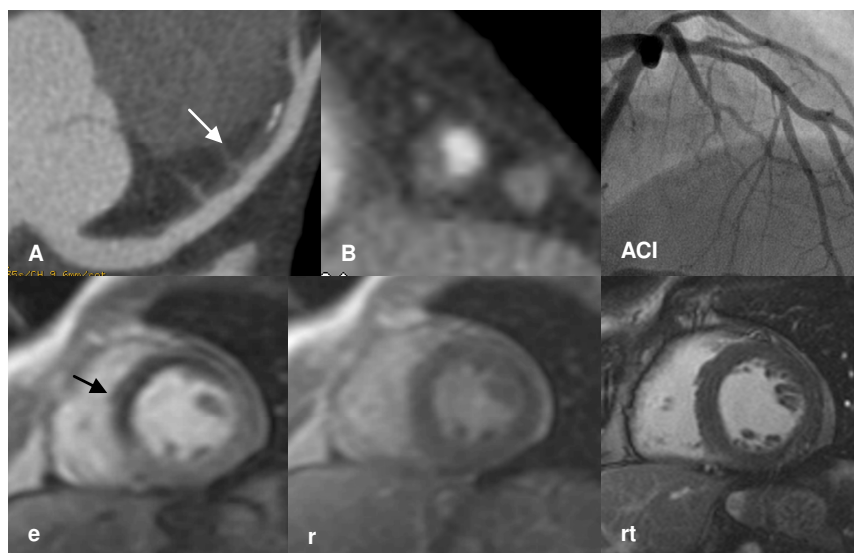


Figura 33. Falso negativo de la angiografía coronaria. Placa larga predominantemente blanda en la arteria descendente anterior media (flecha blanca en A), con remodelado arterial (B: corte transversal de tomografía computarizada), que provoca isquemia mesoventricular anterior y septal (flecha negra en e). En la ACI pasó desapercibida. Casos como este pueden replantear el concepto de coronarias angiográficamente «normales». e: cardioponancia magnética con dipiridamol. r: estudio en reposo. rt: realce tardío.

En cuanto a los FN, una adecuada red colateral o un buen lecho distal pueden prevenir un déficit perfusional y conservar la viabilidad miocárdica y la microcirculación incluso ante estenosis severas (caso del sujeto con enfermedad angiográfica de 3 vasos mayor del 70 %); sin embargo, en 3 pacientes con oclusión de la CD proximal-media y recanalización distal, la CRM fue positiva, quizá debido a una susceptibilidad distinta de los mecanismos de dilatación y constricción. También hay que resaltar lo conveniente del realce tardío, no siempre incluido en los protocolos de CRM [50, 51, 67]. Por ejemplo, resulta interesante que en 2 personas con infartos subclínicos no se demostrara isquemia en la fase precoz posgadolinio y que las arterias nutricias estuvieran ocluidas en el momento de realizar la ACI, efecto que podría deberse a resistencia al dipiridamol o a una reperfusión a priori efectiva en la fase aguda del episodio cardiovascular.

La discrepancia entre las imágenes anatómica y funcional, similar a la descrita por otros autores [84, 152, 177], limita a la CRM para predecir enfermedad obstructiva de forma aislada: la isquemia estuvo presente en menos de la mitad de los territorios con alteraciones epicárdicas relevantes (48,8 %) y en el análisis individual solo coincidió con un 59 % de ACI patológicas. Dicho de otro modo, como no hay una relación lineal entre el grado de estenosis coronaria y la reducción de la

perfusión miocárdica regional ni es posible aventurar cuándo una placa pasará a ser significativa o el nivel crítico de aterosclerosis, es conveniente identificar las distintas fases de la EIC con CTC y CRM.

La combinación de ambas pruebas frente a la ACI mejoró en general la especificidad (mayor del 92 %, que implica una menor necesidad de estudios invasivos) y el VPP (81 %) respecto a cada una de ellas por separado; la exactitud diagnóstica (mayor del 88 %) y el ABCOR (0,85) también fueron superiores. El alto valor de la ORD (por encima de 43) indica además la fuerte asociación de una CTC-CRM positiva con EIC significativa. Por su parte, en el análisis por paciente, la sensibilidad fue mayor y la especificidad y VPP menores que en el análisis por territorios. Estos datos, similares a los de diversas publicaciones [52, 95, 169, 177, 178], parecen lógicos dado que la EAC queda definida por la presencia de patología significativa en cualquier segmento: cuando se ha diagnosticado una lesión, el resto, si existen, dejan de ser una prioridad, pues el sujeto será derivado indefectiblemente a una ACI. Es decir, es más importante no subestimar una obstrucción de alto grado que localizar con precisión el territorio afectado, si bien este será el análisis preferido para guiar al hemodinamista y elegir el tipo de revascularización. En cuanto a la menor especificidad, quizá se explique por la naturaleza puramente anatómica del estándar de referencia empleado (ACI) que no valora, por ejemplo, el flujo colateral en el nivel microvascular.

En resumen, la potencia discriminadora de la alternativa incruenta es lo bastante buena (CPP por encima de 10, exactitud mayor del 88 %, concordancia del 88 % por paciente y del 91 % por territorios, VPN en torno al 91 %) como para recomendarla en personas de riesgo intermedio con síntomas equívocos y pruebas de esfuerzo no concluyentes que, de otra forma, hubieran sido derivadas a ACI: la perfusión miocárdica demostrará la relevancia funcional de una placa ateromatosa y la CTC excluirá EAC en un déficit perfusional secundario a una disfunción arteriolar (por ejemplo en diabéticos e hipertensos) [131, 169].

2. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y ECONÓMICAS

En la elección de las unidades de análisis (paciente y territorios) ha primado el argumento médico. La perspectiva principal es la del paciente, pues si la lesión coronaria no se acompaña de compromiso funcional bastará el manejo conservador, de especial valor cuando el acceso a la ACI es limitado.

Basándose en los resultados del trabajo y de acuerdo con la bibliografía [35, 75, 79, 138, 168], la CTC-CRM ayudaría a individualizar la intensidad del tratamiento y la estratificación del riesgo y a estimar el pronóstico. Así, los 6 individuos con sospecha de CI y pruebas de esfuerzo indeterminadas pero con un estudio radiológico normal ni siquiera necesitarían un seguimiento clínico. Y los 32 con aterosclerosis sin isquemia no precisarían pruebas adicionales (las medidas de prevención secundaria serían suficientes). Máxime cuando la revascularización no ha demostrado beneficios clínicos o pronósticos si la estenosis no limita el flujo coronario y la arteriopatía permanece estable [74, 87, 121, 168, 179-181]. Estas técnicas son además seguras, pueden utilizarse de forma repetida cuando se sospeche progresión de la patología coronaria (complicación por rotura de placas y obstrucción vascular) o se quiera controlar la respuesta al tratamiento (figura 34), sirven para dirigir el procedimiento intervencionista al localizar la arteria problema (de singular interés en enfermedad multivaso) y permiten valorar el lecho distal en oclusiones crónicas (si se plantea una derivación quirúrgica).

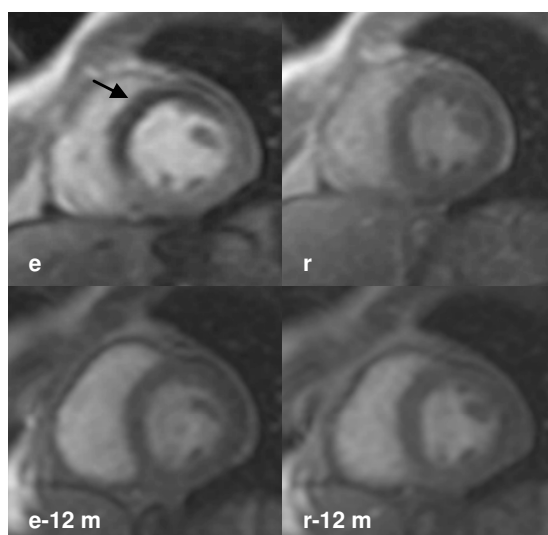


Figura 34. Utilidad de la cardiorresonancia magnética (e: estrés; r: reposo) en el seguimiento postratamiento. Se trata del mismo paciente de la figura 33, asintomático y sin isquemia 12 meses después de dejar de fumar y de una pauta de estatinas y ácido acetilsalicílico. Fue dado de alta de la consulta de Cardiología.

Según lo expuesto, en nuestra serie se hubieran evitado 38 de las 54 ACI practicadas (70,4 %), cifra que casi triplica a las estimadas en otros ensayos [48, 120, 182] y que puede deberse a diferencias en la probabilidad preprueba de EIC de la población estudiada o a la confianza de los cardiólogos en los resultados de la alternativa incruenta, requisito imprescindible para el coste-efectividad [183]. En los 16 pacientes restantes sometidos necesariamente a una ACI después de la CTC-CRM, el gasto unitario sería de 2075,10 €. El coste neto por persona de la CTC-CRM sería entonces de 1041,37 € y el coste por identificación correcta (admitiendo una exactitud diagnóstica de dicha combinación del 88,3 %) de 1179,35 €, lo que supone una rebaja del 16,34 % respecto a la ACI. No hay que olvidar que este ahorro se reduce a mayor prevalencia de la enfermedad por el aumento de los FN y el menor VPN [184, 185] y que, como en cualquier modelo de análisis económico, los resultados dependen de los valores de probabilidad y los condicionantes aceptados. No obstante, la RCEI de la CTC-CRM se ha demostrado en un intervalo amplio de supuestos y ha sido ratificada por el seguimiento clínico prospectivo de los pacientes; solo si la ACI fuera bastante más barata y la prevalencia de EIC en la cohorte alta, tendría sentido su uso como método diagnóstico inicial.

La evaluación por CTC-CRM influyó en el manejo terapéutico de aproximadamente las tres cuartas partes de la cohorte. A 22 de las 29 personas sin EIC relevante en la CTC-CRM (el 93 % clasificadas correctamente por la ACI), se les modificó el tratamiento médico debido a la existencia de aterosclerosis, aspecto que va más allá de la mera obstrucción o de una perfusión anómala [79]. A las 33 con patología significativa en cualquiera de los procedimientos se les añadió algún fármaco. De los 13 individuos con estenosis coronaria con compromiso hemodinámico, más de dos tercios (69 %) fueron sometidos a intervencionismo según lo recomendado por las guías de manejo clínico [35]; en los 4 restantes se optó por el control de los síntomas ya que, o bien los vasos afectados eran de segundo orden y calibre límite, o existía un infarto miocárdico no viable en la CRM. Curiosamente, en 2 sujetos se colocaron endoprótesis con la ACI como única referencia y a pesar de que las obstrucciones arteriales (mayores del 60 %) no eran funcionalmente significativas ni se calculó la RFF. Como sugiere el ensayo COURAGE, puede existir cierta mejoría en términos de carga isquémica y calidad de vida, pero el beneficio neto de un exceso de atención no está claro [180]. El ejemplo ilustra la variabilidad de la práctica clínica (donde se alcanzan tasas de

intervencionismo percutáneo inapropiado del 55 %) y refleja la incertidumbre de las decisiones médicas y la facilidad de acceso a determinados procedimientos en el sistema sanitario [109, 186, 187].

En términos de la estratificación del riesgo, el mayor interés de la CTC-CRM reside en identificar la afectación severa multivazo, del tronco común izquierdo o de la DA proximal (donde la ACI y posterior intervencionismo pueden reducir la mortalidad) y en demostrar isquemia inducible (motivo principal para revascularizar) [74, 79]. Conforme a estas premisas, y aun cuando el modelo no ha sido ajustado por edad u otras variables, 20 de nuestros pacientes podrían reclasificarse como de riesgo alto y 29 pasarían a tener un riesgo bajo (CTC-CRM no significativa o normal). El pronóstico a medio plazo de todos ha sido excelente (ningún ECVA registrado), incluso en los 4 en los que la combinación incruenta subestimó la enfermedad, lo que demuestra su alto valor predictivo [30, 172, 182-185, 188-191]. Se acepta que en estos FN en términos de revascularización se optimizará el tratamiento farmacológico; no obstante, se desconoce si en algún momento de su evolución se llegará al diagnóstico correcto o si habrá pérdida de salud. Solo una persona con compromiso de 2 vasos y endoprótesis en un único territorio persiste con dolor retroesternal. Creemos que tanto ella como otras 2 con lesiones informadas como angiográficamente «normales» se beneficiarían del cálculo de la RFF [47, 73, 83, 87, 88, 176]: primero porque no hay una relación causal directa entre los síntomas y los hallazgos de imagen; segundo porque el significado de la mayoría de las estenosis moderadas no puede predecirse de forma fiable por mera cuantificación visual; y tercero porque la precisión de la CRM con vasodilatadores falla en patología multivazo, de forma que una intervención guiada podría no tener éxito en estas circunstancias.

Por otro lado, con la tendencia creciente a considerar la CTC-CRM como una herramienta de utilidad pronóstica en la población de riesgo intermedio para predecir su riesgo cardiovascular [77, 121, 123, 169, 175, 184, 192, 193], lo que se busca es especificidad y VPP altos con el fin de reducir la posibilidad de sobrestimar la severidad de una lesión; en caso contrario, la tasa de FP conduciría a un gran número de cateterismos diagnósticos y a tratamientos arriesgados, con el consiguiente coste para el individuo y el sistema sanitario. Los datos obtenidos (ligeramente superiores en el análisis por territorios que por paciente, con

especificidades por encima del 92 % y VPP mayores del 81 %) ratifican el valor de ambos procedimientos en este contexto.

Finalmente, y aunque en nuestro caso no se encontraron otros hallazgos de interés, es indudable la información adicional aportada por la CTC-CRM sobre la anatomía y función cardíacas y otras estructuras torácicas para el diagnóstico diferencial de la CI.

3. LIMITACIONES Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO

Primero, el tamaño muestral es pequeño (lo que ha impedido realizar comparaciones por grupos -por ejemplo, afectación mono o multivaso, rendimiento diagnóstico en cada territorio arterial, distinta carga cálcica-) y sus características (FC, peso corporal, calcificación de los vasos coronarios, circulación colateral o necrosis miocárdica previa) influyen en la exactitud de los procedimientos. En nuestro caso, la tasa de pacientes mal diagnosticados oscila entre un 7 y un 23,5 %, lo que puede ser un problema para extrapolar los datos a la población general (validez externa).

Segundo, la CTC tiene menor resolución espacial y temporal que la ACI (peor calidad de imagen) y la alta dosis de radiación con adquisición retrospectiva a pesar de la modulación de dosis es probablemente su desventaja más indeseable, sobre todo en los pacientes más jóvenes [99]. Por el contrario, se pueden reconstruir diferentes fases del ciclo cardíaco y seleccionar la más adecuada para compensar los posibles artefactos en vasos problemáticos, lo que evita repetir exploraciones.

Tercero, partiendo de que solo se cuantifican aquellas lesiones que impresionan de importantes en el examen visual (sesgo de subjetividad), si el análisis se hubiera realizado por segmentos arteriales en vez de por paciente y territorios, o se hubiera elegido otro punto de corte para definir una estenosis como «significativa», los resultados podrían haber sido más precisos. Además, suponer que una coronaria no valorable por CTC es patológica cuando coincide con isquemia en su territorio miocárdico y que la ACI es normal porque lo son la CTC y la CRM, aunque metodológicamente aceptable, puede alterar el rendimiento diagnóstico (sesgo de verificación) [194]. En el primer caso, el observador fuerza los VP y VN, lo que no representa la práctica clínica en su totalidad (a pesar de que desde una óptica conservadora parezca más apropiado considerar los segmentos no valorables como no permeables para aumentar la sensibilidad y el VPN de la CTC). En el

segundo, hay un sesgo de confirmación y podrían perderse potenciales FN, si bien lo esperable es que las lesiones no fueran hemodinámicamente relevantes. Tampoco hay que olvidar que la estimación del grado de estenosis por ACI tiene sus limitaciones para usarse como patrón oro (por ejemplo en las placas excéntricas, con remodelado positivo o en lesiones no oclusivas inestables), ya que la perfusión miocárdica está determinada tanto por la obstrucción coronaria epicárdica como por el flujo colateral y las condiciones de la microcirculación [84, 96].

Cuarto, comparar una prueba funcional (CRM) con una morfológica (ACI) sin que en todos los casos se haya calculado la RFF (sería deseable para ensayos futuros) puede infravalorar la capacidad real de la CRM para diagnosticar EAC significativa, pues los defectos de perfusión también pueden ser secundarios a disfunción arteriolar y a la inversa, se ha demostrado que no todas las estenosis angiográficas iguales o mayores del 50 % tienen una RFF disminuida [87]. Es más, la adquisición está limitada a 3-4 cortes del VI y la interpretación de las imágenes es visual (cualitativa), lo que implica cierta subjetividad y, en ocasiones, dificultades para distinguir defectos perfusionales de artefactos por adquisición rápida. En cualquier caso, el análisis semicuantitativo es arduo, no está validado y no suele utilizarse en ningún centro [50, 51, 65, 76]. Y si bien en la mayoría de ellos todavía se prefiere la cardiología nuclear para detectar isquemia miocárdica provocable, la tasa de FP y FN de la PET y la SPECT, su pobre resolución espacial y la irradiación a la que someten al paciente auguran un futuro prometedor a la CRM [50, 51, 182, 191].

Quinto, las lecturas no fueron independientes sino consensuadas, lo que no permite el cálculo de diferencias entre los observadores e incurre en un sesgo de sospecha diagnóstica. También es cierto que fueron ciegas, sin integrar la información clínica, por lo que el rendimiento diagnóstico de las técnicas de imagen podría estar minusvalorado.

Con respecto al análisis estadístico, mencionar que los valores de sensibilidad y especificidad se circunscriben a resultados dicotómicos (con lo que la EIC queda clasificada en positiva o negativa, cuando en realidad es un espectro continuo con diferentes presentaciones), y que los IC obtenidos son amplios (sobre todo los calculados para la sensibilidad y VPP), lo que indica cierta dispersión de los datos y puede restar precisión en el diagnóstico de lesiones relevantes.

En cuanto al análisis coste-efectividad hay que considerar que se ha hecho en una población y un sistema sanitario determinados, por lo que los costes reflejados y la estratificación del riesgo tienen un punto de incertidumbre al variar demográfica y geográficamente. El precio de la ACI podría estar subestimado, pues no se imputaron los de la guía de presión ni la muerte; tampoco se ha establecido su umbral de aceptabilidad (precio máximo por unidad de efectividad) en el análisis de sensibilidad. No se han contemplado los costes asociados a complicaciones, resultados no concluyentes o posibles hallazgos adicionales de la CTC-CRM, que disminuirían su rentabilidad. Ni los derivados del tratamiento de la EIC (aunque la ventaja del análisis realizado reside precisamente en que valora dos estrategias independientemente de la terapia posterior). Además, al adoptar la perspectiva del financiador público no se incluyeron los costes directos no sanitarios (tiempo del paciente, desplazamiento a las unidades de Cardiología, Radiodiagnóstico y Hemodinámica) ni los indirectos (pérdidas de productividad por la morbilidad asociada a la ACI) que deben asumir las personas y la sociedad. El abordaje social es más comprensible, evalúa todos los efectos en salud, la equidad en el acceso a las intervenciones y los cambios en el uso de los recursos y permite el cotejo con otros análisis de coste-efectividad.

Otras debilidades surgen del diseño simplista del modelo. Por ejemplo, se ha presupuesto que toda CTC-CRM positiva iría seguida de una ACI, cuando en la vida real solo la mitad de los individuos con isquemia son sometidos a un cateterismo [195]. Y quizá el comparador más adecuado sería la ACI asociada a una prueba funcional pero, aparte de que añadir más opciones puede disminuir su eficacia diagnóstica como patrón oro, no está claro si se ha de confirmar la relevancia hemodinámica de cualquier estenosis angiográfica. La efectividad también debería contrastarse con aquellas técnicas que ya han demostrado su robustez en el diagnóstico, pronóstico e identificación de individuos en los cuales tratamientos distintos ofrecen un beneficio clínico [196], pero no era el objetivo de este trabajo. Por otro lado, la aplicabilidad clínica de los resultados de la CTC-CRM mejoraría integrando la eficiencia. Y el análisis coste-beneficio hubiera proporcionado más información a los decisores. Sin embargo, el horizonte temporal de los análisis coste-efectividad en Radiología suele ser corto y parece más apropiado aplicar variables intermedias que representen la influencia de la imagen en el manejo posterior del paciente que resultados finales, como los años de vida ajustados por la

calidad [171, 197, 198]. En nuestro caso, la correcta identificación o exclusión de la EIC con el ahorro potencial de ACI y la instauración de una terapia diana se supone que disminuirá el riesgo y mejorará el nivel de salud de la población estudiada.

4. SÍNTESIS FINAL

El mundo de la imagen cardiaca ofrece a los especialistas un amplio espectro de opciones y herramientas, con el inconveniente de que los pacientes son sometidos con frecuencia a pruebas múltiples, secuenciales, que irradian, consumen tiempo y dinero y, a veces, tienen resultados contradictorios. Menos de la mitad de los sujetos con EAC estable derivados a ACI tienen un estudio de estrés previo, pues la medida de la estenosis coronaria sigue siendo el eje central del ejercicio cardiológico. Además, derivar a una persona de riesgo intermedio a una ACI por sospecha de CI para su diagnóstico o estratificación pronóstica y proceder a una revascularización ante la simple presencia de aterosclerosis sin atender a la clínica y el significado fisiológico de la misma es de todo punto inapropiado. El contexto económico actual tampoco favorece estos comportamientos.

El trabajo actual se desarrolló en un hospital de nivel II del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (España) en una cohorte determinada (60 personas sintomáticas de riesgo cardiovascular intermedio, sin EIC conocida ni intervencionismo coronario previo) con equipos de TC de 64 coronas de detectores (adquisición retrospectiva), RM de 1,5 teslas (dipiridamol como vasodilatador) y fluoroscopia digital biplano. Cualquier análisis comparativo debería contemplar requisitos epidemiológicos, demográficos y tecnológicos similares. Entre sus fortalezas destacan la realización en las condiciones de la vida diaria; la práctica de una ACI prospectiva, que minimiza el sesgo de selección y con la que se representa mejor la sensibilidad real de la CTC y la CRM; el seguimiento completo de los sujetos durante un promedio de 2 años; y el análisis del impacto económico por procedimiento según un algoritmo clínico, que permite adaptar el cálculo obtenido a otros servicios de Cardiología.

Del estudio se desprende que la capacidad diagnóstica integrada de la CTC y la CRM en esta subpoblación es comparable a la de la ACI, que la evaluación morfoanatómica epicárdica aislada tiene limitaciones, siendo necesario el análisis funcional, que una perfusión miocárdica normal no excluye la posibilidad de

patología arterial y que la isquemia inducible no siempre es producto de mecanismos ateroscleróticos.

Los datos preliminares sugieren que ambas técnicas podrían reemplazar a la ACI para valorar las estenosis coronarias hemodinámicamente relevantes en individuos sintomáticos con pruebas de esfuerzo ambiguas al identificar a los más predispuestos a sufrir episodios cardiovasculares, guiar el tratamiento, rebajar los costes asistenciales, reducir la aparición de efectos iatrogénicos y aumentar la confortabilidad, sin comprometer el riesgo clínico a corto-medio plazo. Esto implicaría su integración sistemática en la consulta cardiológica desde una perspectiva práctica.

No obstante, hacen falta ensayos multicéntricos prospectivos aleatorizados con muestras más amplias como SPARC, PROMISE o EVINCI [199-201], incluso modificando el estándar de referencia (RFF por vaso, IVUS), para validar los requerimientos técnicos, los métodos de análisis de las imágenes, los criterios de interpretación óptimos, las indicaciones clínicas y el coste-efectividad real de la combinación CTC-CRM, y estimar si su realización rutinaria requerirá modificaciones en la planificación, formación e infraestructura de los servicios sanitarios y en la reasignación de los recursos, y si el tratamiento basado en sus resultados tendrá impacto en el pronóstico a largo plazo del paciente.

CONCLUSIÓN

Al no haber evidencias en su contra, se acepta la hipótesis formulada de que la combinación de la CTC y la CRM es tan válida como la ACI para el estudio de la CI estable en pacientes de riesgo intermedio.

Los resultados que apoyan dicha suposición, resumidos en corolario, son:

- La potencia discriminadora de ambas pruebas en los análisis por paciente y territorios para identificar (ORD mayor de 43; CPP superior a 10) y sobre todo excluir EIC (VPN alrededor del 91 %), que se traduciría en una menor necesidad de estudios invasivos (únicamente un 26,7 % en nuestra serie).
- El impacto clínico, con la modificación de la terapia en el 73,3 % de la cohorte, la detección precisa de la lesión culpable en el 89,5 % de los casos sometidos a revascularización y la ausencia de complicaciones cardiovasculares a corto-medio plazo.
- La utilidad en la reclasificación de los individuos como de riesgo bajo (48,3 %), sin hallazgos radiológicos relevantes, o alto (33,3 %) en base a la presencia de enfermedad severa multivaso o en la DA proximal, o de isquemia inducible/infarto.
- La reducción de la carga de costes asistenciales, con un ahorro promedio neto por persona de 230,28 € para la alternativa incruenta y un coste extra de 1020,65 € por cada caso adicional diagnosticado mediante ACI.

REFERENCIAS

1. Osler W. The principles and practice of Medicine. New York, Appleton & Co., 1892.
2. Instituto Nacional de Estadística. INEbase 2012. Disponible en: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.html>.
3. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol. 2014; 67(2):139-44.
4. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernández R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics. 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis. Disponible en: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.
5. Shaw LJ, Marwick TH, Zoghbi WA, Hundley WG, Kramer CM, Achenbach S, et al. Why all the focus on cardiac imaging? JACC Cardiovasc Imaging. 2010; 3(7):789-94.
6. Lanza GA, Coli S, Cianflone D, Maseri A. Flujo sanguíneo coronario e isquemia miocárdica. En: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editores. Hurst. El Corazón. Cardiopatía coronaria e hipertensión arterial. 11ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España S.A.U.; 2007. p. 63-5.
7. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "normal" coronary angiography. Circulation. 2001; 104(20):2401-6.
8. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. Am J Cardiol. 1987; 59(7):23-30C.
9. Leong-Poi H, Rim SJ, Le DE, Fisher NG, Wei K, Kaul S. Perfusion vs. function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel vs. multivessel stenosis. Circulation. 2002; 105(8):987-92.
10. Howarth AG, Friedrich MG. Imaging as an end point in ischemia trials. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2011; 4(2):90-7.
11. Picano E. Dipyridamole echocardiography test: historical background and physiologic basis. Eur Heart J. 1989; 10(4):365-76.
12. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group. Circulation. 1990; 81(4):1205-9.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998; 97(18):1837-47.

14. Pryor DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Lee KL, Hlatky MA, Mark DB, et al. Estimating the likelihood of severe coronary artery disease. *Am J Med.* 1991; 90(5):553-62.
15. Go AS, Mozaffarlan D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the AHA. *Circulation.* 2013; 127(1): e6-245.
16. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1979; 300(24):1350-8.
17. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patients subsets (CASS). *Circulation.* 1981; 64(2):360-7.
18. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106(25):3143-421.
19. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1993; 118(2):81-90.
20. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac CT and MRI. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(7):1475-97.
21. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary CT angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(23):2663-99.
22. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular MR: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(23):2614-62.
23. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac CT: a scientific statement from the AHA Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2006; 114(16):1761-91.
24. Ekelund U, Nilsson H, Frigyesi A, Torffvit O. Patients with suspected acute coronary syndrome in a university hospital emergency department: an observational study. *BMC Emerg Med.* 2002; 2:1. doi: 10.1186/1471-227X-2-1.
25. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(17):1561-75.

26. Zuchi C, Tritto I, Ambrosio G. Angina pectoris in women: focus on microvascular disease. *Int J Cardiol.* 2013; 163(2):132-40.
27. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac CT. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(22):1864-94.
28. Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT, Kavousi M, van Rooij FJ, Hunink MG, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(17):1407-14.
29. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky R, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003; 108(14):1664-72.
30. Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, Rybicki FJ, Hachamovitch R, Kwong RY, et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined PET/CT study. *Circulation.* 2008; 117(13):1693-700.
31. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by CT in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(3):378-402.
32. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009; 2(6):675-88.
33. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(7):627-34.

34. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010; 303(16):1610-6.
35. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38):2949-3003.
36. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1989; 80(1):87-98.
37. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, et al. The ECG exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med*. 1998; 128(12 Pt. 1):965-74.
38. Marwick TH. Stress echocardiography. *Heart*. 2003; 89(1):113-8.
39. Carr CL, Lindner JR. Myocardial perfusion imaging with contrast echocardiography. *Curr Cardiol Rep*. 2008; 10(3):233-9.
40. Salerno M, Beller GA. Noninvasive assessment of myocardial perfusion. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(5):412-24.
41. Lanza GA, Buffon A, Sestito A, Natale L, Sgueglia GA, Galiuto L, et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular MR and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(4):466-72.
42. Ryan T, Armstrong WF, Khandheria BK. Task Force 4: training in echocardiography endorsed by the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(3):361-7.
43. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE). *Eur J Echocardiogr*. 2008; 9(4):415-37.
44. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(2):227-37.
45. Peteiro J, Monserrat L, Piñeiro M, Calviño R, Vázquez JM, Mariñas J, et al. Comparison of exercise echocardiography and the Duke treadmill score for risk stratification in patients with known or suspected coronary artery disease and normal resting ECG. *Am Heart J*. 2006; 151(6):1324.e1-10.

46. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur SR, Reddy P, Carlos RC. Diagnostic performance of PET in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Acad Radiol*. 2008; 15(4):444-51.
47. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, de Winter O, Wyffels E, Bartunek J. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3(3):307-14.
48. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, Schwitter J, van Rossum A, Pilz G, et al. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry: multinational results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013; 15:9. doi: 10.1186/1532-429X-15-9.
49. Sakuma H, Suzawa N, Ichikawa Y, Makino K, Hirano T, Kitagawa K, et al. Diagnostic accuracy of stress first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI compared with stress myocardial perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185(1):95-102.
50. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, et al. MR-IMPACT II (Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial): perfusion-cardiac MR vs. SPECT for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J*. 2013; 34(10):775-81.
51. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, et al. Superior diagnostic performance of perfusion-cardiovascular MR vs. SPECT to detect coronary artery disease: the secondary endpoints of the multicenter multivendor MR-IMPACT II (Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary Artery Disease Trial). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012; 14:61. doi: 10.1186/1532-429X-14-61.
52. Groothuis JG, Beek AM, Brinckman SL, Meijerink MR, Koestner SC, Nijveldt R, et al. Low to intermediate probability of coronary artery disease: comparison of coronary CT angiography with first-pass MR myocardial perfusion imaging. *Radiology*. 2010; 254(2):384-92.
53. Schuster A, Morton G, Chiribiri A, Perera D, Vanoverschelde JL, Nagel E. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(4):359-70.
54. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, et al. MR perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation*. 2003; 108(4):432-7.
55. Cury RC, Cattani CA, Gabure LA, Racy DJ, de Gois JM, Siebert U, et al. Diagnostic performance of stress perfusion and delayed-enhancement MRI in patients with coronary artery disease. *Radiology*. 2006; 240(1):39-45.

56. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Büchi M, Knüsel PR, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by MR: a comparison with PET and coronary angiography. *Circulation*. 2001; 103(18):2230-5.
57. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular MR. *Eur Heart J*. 2011; 32(7):799-809.
58. Saeed M, Higgins CB, Geschwind JF, Wendland MF. T1-relaxation kinetics of MR contrast agents in normal and acutely reperfused infarcted myocardium using echo-planar MRI. *Eur Radiol*. 2000; 10(2):310-8.
59. Reeder SB, Faranesh AZ. Ultrafast pulse sequence techniques for cardiac magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*. 2000; 11(6):312-30.
60. Boxt LM. Primer on cardiac magnetic resonance imaging: how to perform the examination. *Top Magn Reson Imaging*. 2000; 11(6):331-47.
61. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular MR protocols, society for cardiovascular MR: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008; 10:35. doi: 10.1186/1532-429X-10-35.
62. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the AHA. *Circulation*. 2002; 105(4):539-42.
63. Patel A, Antkowiak P, Nandalur K, West AM, Salerno M, Arora V, et al. Assessment of advanced coronary artery disease: advantages of quantitative cardiac MR perfusion analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(7):561-9.
64. Husser O, Bodí V, Sanchís J, Mainar L, Núñez J, López-Lereu MP, et al. Valor diagnóstico adicional de la disfunción sistólica inducida para la detección de enfermedad coronaria mediante RM cardiaca de estrés con dipiridamol. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(4):383-91.
65. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Sketch MH Jr, Behar V, Weinsaft J, et al. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular MRI with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(8):1630-8.
66. Steel K, Broderick R, Gandla V, Larose E, Resnic F, Jerosch-Herold M, et al. Complementary prognostic values of stress myocardial perfusion and late gadolinium enhancement imaging by cardiac MR in patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation*. 2009; 120(14):1390-400.

67. Hamon M, Fau G, Née G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular MR for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010; 12:29. doi: 10.1186/1532-429X-12-29.
68. Takase B, Nagata M, Kihara T, Kameyawa A, Noya K, Matsui T, et al. Whole-heart dipyridamole stress first-pass myocardial perfusion MRI for the detection of coronary artery disease. *Jpn Heart J*. 2004; 45(3):475-86.
69. De Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ, Moelker A, Hunink MG. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012; 22(9):1881-95.
70. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac MRI in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(14):1343-53.
71. Watkins S, McGeoch R, Lyne J, Steedman T, Good R, McLaughlin MJ, et al. Validation of MR myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease. *Circulation*. 2009; 120(22):2207-13.
72. Gerber BL, Raman SV, Nayak K, Epstein FH, Ferreira P, Axel L, et al. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular MR: history, theory, and current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008; 10:18. doi: 10.1186/1532-429X-10-18.
73. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010; 31(20):2501-55.
74. Morton G, Schuster A, Perera D, Nagel E. Cardiac MRI to guide complex revascularization in stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2010; 31(18):2209-15.
75. Doesch C, Seeger A, Doering J, Herdeg C, Burgstahler C, Claussen CD, et al. Risk stratification by adenosine stress cardiac MR in patients with coronary artery stenoses of intermediate angiographic severity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(4):424-33.
76. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac MR stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007; 115(13):1769-76.
77. Bodí V, Sanchís J, López-Lereu MP, Núñez J, Mainar L, Monmeneu JV, et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular MRI in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(12):1174-9.

78. Bodí V, Husser O, Sanchís J, Núñez J, Monmeneu JV, López-Lereu MP, et al. Prognostic implications of dipyridamole cardiac MR imaging: a prospective multicenter registry. *Radiology*. 2012; 262(1):91-100.
79. Shah R, Heydari B, Coelho-Filho O, Murthy VL, Abbasi S, Feng JH, et al. Stress cardiac MRI provides effective cardiac risk reclassification in patients with known or suspected stable coronary artery disease. *Circulation*. 2013; 128(6):605-14.
80. Utz W, Niendorf T, Wassmuth R, Messroghli D, Dietz R, Schulz-Menger J. Contrast-dose relation in first-pass myocardial MR perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2007; 25(6):1131-5.
81. Morishige K, Kacher DF, Libby P, Josephson L, Ganz P, Weissleder R, et al. High resolution MRI enhanced with superparamagnetic nanoparticles measures macrophage burden in atherosclerosis. *Circulation*. 2010; 122(17):1707-15.
82. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol*. 1974; 33(1):87-94.
83. Meijboom WB, van Mieghem CA, van Pelt N, Weustink A, Pugliese F, Mollet NR, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: CT coronary angiography vs. conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(8):636-43.
84. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RS, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010; 362(10):886-95.
85. Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(3):173-85.
86. Candell-Riera J, Martín-Comín J, Escaned J, Peteiro J. Valoración fisiológica de la circulación coronaria. Papel de las técnicas invasivas y no invasivas. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55(3):271-91.
87. Tonino P, Fearon W, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic vs. functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study (fractional flow reserve vs. angiography in multivessel evaluation). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(25):2816-21.
88. De Bruyne B, McFetridge K, Tóth G. Angiography and fractional flow reserve in daily practice: why not (finally) use the right tools for decision-making? *Eur Heart J*. 2013; 34(18):1321-2.

89. García-García HM, Costa MA, Serruys PW. Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound. *Eur Heart J*. 2010; 31(20):2456-69.
90. Stamper D, Weissman NJ, Brezinski M. Plaque characterization with optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(Suppl. 8):C69-79.
91. Ammann P, Brunner-La Rocca HP, Angehrn W, Roelli H, Sagmeister M, Rickli H. Procedural complications following diagnostic coronary angiography are related to the operator's experience and the catheter size. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003; 59(1):13-8.
92. García del Blanco B, Rumoroso Cuevas JR, Hernández Hernández F, Trillo Nouche R. XXII Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2012). *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66(11):894-904.
93. Hemingway H, Chen R, Junghans C, Timmis A, Eldridge S, Black N, et al. Appropriateness criteria for coronary angiography in angina: reliability and validity. *Ann Intern Med*. 2008; 149(4):221-31.
94. Kato S, Kitagawa K, Ishida N, Ishida M, Nagata M, Ichikawa Y, et al. Assessment of coronary artery disease using MR coronary angiography: a national multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(12):983-91.
95. Budoff MJ, Achenbach S, Duerinckx A. Clinical utility of CT and MR techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(11):1867-78.
96. Rodés-Cabau J, Candell-Riera J, Ángel J, de León G, Perez-toll O, Castell-Conesa J, et al. Relation of myocardial perfusion defects and nonsignificant coronary lesions by angiography with insights from intravascular ultrasound and coronary pressure measurements. *Am J Cardiol*. 2005; 96(12):1621-6.
97. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, et al. Noninvasive coronary artery imaging: MR and CT angiography: a scientific statement from the AHA Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*. 2008; 118(5):586-606.
98. Mowatt G, Cummins E, Waugh N, Walker S, Cook J, Jia X, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher CT angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technol Assess*. 2008; 12(17):iii-iv, ix-143.
99. Halliburton SS, Abbara S, Chen MY, Gentry R, Mahesh M, Raff GL, et al. SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011; 5(4):198-224.

100. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009; 3(2):122-36.
101. Johnson PT, Fishman EK. Postprocessing techniques for cardiac CT angiography. *Radiol Clin North Am*. 2010; 48(4):687-700.
102. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast CT. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15(4):827-32.
103. Hadamitzky M, Distler R, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, et al. Pronostic value of coronary CT angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(1):16-23.
104. Van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Kroft LJ, Boersma E, et al. Incremental prognostic value of multi-slice CT coronary angiography over coronary artery calcium scoring in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009; 30(21):2622-9.
105. Kwon SW, Kim YJ, Shim J, Sung JM, Han ME, Kang DW, et al. Coronary artery calcium scoring does not add prognostic value to standard 64-section CT angiography protocol in low-risk patients suspected of having coronary artery disease. *Radiology*. 2011; 259(1):92-9.
106. Cademartiri F, Maffei E, Palumbo AA, Malagò R, La Grutta L, Meijboom WB, et al. Influence of intracoronary enhancement on diagnostic accuracy with 64-slice CT coronary angiography. *Eur Radiol*. 2008; 18(3):576-83.
107. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation*. 1975; 51(Suppl. 4):5-40.
108. Arbab-Zadeh A, Hoe J. Quantification of coronary arterial stenoses by multidetector CT angiography in comparison with conventional angiography: methods, caveats and implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(2):191-202.
109. Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK, De Bruyne B, Hamilos M, Cuisset T, et al. On the inappropriateness of noninvasive multidetector CT coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2(6):550-7.
110. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher CT angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11:32. doi: 10.1186/1471-2261-11-32.

111. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grünenfelder J, Marincek B, et al. Accuracy of multi-slice CT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J*. 2005; 26(15):1482-7.
112. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary CT angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(21):1724-32.
113. Abdulla J, Abildstrom SZ, Gotzsche O, Christensen E, Kober L, Torp-Pedersen C. 64-multislice detector CT coronary angiography as a potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007; 28(24):3042-50.
114. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet MR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice CT coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(25):2135-44.
115. Herzog C, Zwerner PL, Doll JR, Nielsen CD, Nguyen SA, Savino G, et al. Significant coronary artery stenosis: comparison on per-patient and per-vessel or per-segment basis at 64-section CT angiography. *Radiology*. 2007; 244(1):112-20.
116. Oncel D, Oncel G, Tastan A, Tamci B. Detection of significant coronary artery stenosis with 64-section multidetector CT angiography. *Eur J Radiol*. 2007; 62(3):394-405.
117. Cademartiri F, Maffei E, Notarangelo F, Ugo F, Palumbo A, Lina D, et al. 64-slice CT coronary angiography: diagnostic accuracy in the real world. *Radiol Med*. 2008; 113(2):163-80.
118. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008; 359(22):2324-36.
119. Chen CC, Chen CC, Hsieh IC, Liu YC, Liu CY, Chan T, et al. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011; 27(Suppl. 1):37-42.
120. Chow B, Abraham A, Wells GA, Chen L, Ruddy TD, Yam Y, et al. Diagnostic accuracy and impact of CT coronary angiography on utilization of invasive coronary angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(1):16-23.
121. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, et al. Prognostic value of multi-slice CT coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(1):62-70.

122. Hay CS, Morse RJ, Morgan-Hughes GJ, Gosling O, Shaw SR, Roobottom CA. Prognostic value of coronary multidetector CT angiography in patients with an intermediate probability of significant coronary heart disease. *Br J Radiol.* 2010; 83(988):327-30.
123. Gilard M, Le Gal G, Cornily JC, Vinsonneau U, Joret C, Pennec PY, et al. Mid-term prognosis of patients with suspected coronary artery disease and normal multi-slice CT findings: a prospective management outcome study. *Arch Intern Med.* 2007; 167(15):1686-9.
124. Nissen SE. Limitations of CT coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(25):2145-7.
125. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of non-invasive coronary angiography using 64-slice spiral CT. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(3):552-7.
126. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation.* 2007; 116(11):1290-1305.
127. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, Hadamitzky M, Krebs M, Gerber TC, et al. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA.* 2009; 301(5):500-7.
128. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, Dixon RL, Ferrari VA, Gomes AS, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the AHA Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation.* 2009; 119(7):1056-65.
129. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimated risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice CT coronary angiography. *JAMA.* 2007; 298(3):317-23.
130. Auseon AJ, Advani SS, Bush CA, Raman SV. Impact of 64-slice multidetector CT on other diagnostic studies for coronary artery disease. *Am J Med.* 2009; 122(4):387-91.
131. Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, et al. Coronary CT angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: results from the multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(20):2103-14.
132. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, Koepfli P, Husmann L, Scheffel H, et al. Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology.* 2008; 248(2):414-23.

133. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector CT angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(12):1161-70.
134. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary CT angiography findings. Results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(8):849-60.
135. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of multi-slice CT coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(10):1237-47.
136. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risk of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012; 33(6):734-44.
137. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, Labounty TM, Choi JH, Weinsaft JW, et al. Mortality risk in symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease: a prospective 2-center study of 2,583 patients undergoing 64-detector row coronary CT angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(5):510-9.
138. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Montana P, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary CT angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(2):282-91.
139. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, et al. 64-slice CT coronary angiography in patients with high, intermediate or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(15):1469-75.
140. Cury RC, Magalhães TA, Borges AC, Shiozaki AA, Lemos PA, Júnior JS, et al. Dipyridamole stress and rest myocardial perfusion by 64-detector row CT in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010; 106(3):310-5.
141. Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A, Ferreira N, Sampaio F, Pires-Morais G, et al. Direct comparison of cardiac MR and multidetector CT stress-rest perfusion imaging for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(10):1099-107.
142. Yoon YE, Choi JH, Kim JH, Park KW, Doh JH, Kim YJ, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-causing coronary stenosis using CT angiography: diagnostic value of transluminal attenuation gradient and fractional flow reserve computed from coronary CT angiography compared to invasively measured fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(11):1088-96.

143. Gaemperli O, Saraste A, Knuuti J. Cardiac hybrid imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012; 13(1):51-60.
144. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary CT angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(12):1145-55.
145. Nakazato R, Park HB, Berman DS, Gransar H, Koo BK, Erglis A, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from CT angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(6):881-9.
146. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012; 308(12):1237-45.
147. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary CT angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(19):1989-97.
148. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation*. 2007; 115(11):1464-80.
149. Schoepf UJ, Zwerner PL, Savino G, Herzog C, Kerl JM, Costello P. Coronary CT angiography. *Radiology*. 2007; 244(1):48-63.
150. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice CT: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(1):147-54.
151. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, et al. Cardiac CT: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29(4):531-56.
152. Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, Atsma DE, de Roos A, Lamb HJ, et al. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice CT and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(12):2508-14.
153. Chinnaiyan KM, Raff GL, Goraya T, Ananthasubramaniam K, Gallagher MJ, Abidov A, et al. Coronary CT angiography after stress testing: results from a multicenter, statewide registry, ACIC (Advanced Cardiovascular Imaging Consortium). *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(7):688-95.

154. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HS, Wildberger JE, Nagel E, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using SPECT, cardiac MR and PET for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(19):1719-28.
155. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress SPECT and electron beam CT for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J*. 2007; 154(3):415-23.
156. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular MR and SPECT for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012; 379(9814):453-60.
157. Hacker M, Jakobs T, Hack N, Nikolaou K, Becker C, von Ziegler F, et al. 64 slice spiral CT angiography does not predict the functional relevance of coronary artery stenoses in patients with stable angina. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34(1):4-10.
158. Van Werkhoven JM, Schuijf JD, Jukema JW, Pundziute G, de Roos A, Schalij MJ, et al. Comparison of non-invasive multi-slice CT coronary angiography vs. invasive coronary angiography and fractional flow reserve for the evaluation of men with known coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2009; 104(5):653-6.
159. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Küest SM, et al. Pronostic value of cardiac hybrid imaging integrating SPECT with coronary CT angiography. *Eur Heart J*. 2011; 32(12):1465-71.
160. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Küest SM, Husman L, et al. Impact of cardiac hybrid SPECT/CT imaging on choice of treatment strategy in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2011; 32(22):2824-9.
161. Saraste A, Nekolla SG, Schwaiger M. Cardiovascular molecular imaging: an overview. *Cardiovasc Res*. 2009; 83(4):643-52.
162. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietilä M, Ukkonen H, Saraste A, et al. Cardiac PET/CT imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*. 2010; 122(6):603-13.
163. Nazarena Pizzi M, Aguadé Bruix S, Cuéllar Calabria H, Aliaga V, Candell Riera J. Fusión de imágenes de gated-SPECT y angioTC en la enfermedad coronaria. Importancia de la correlación anatómico-funcional. *Rev Esp Med Nucl*. 2010; 29(6):299-303.
164. Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(8):1009-23.
165. Picano E. The risks of inappropriateness in cardiac imaging. *Int J Environ Res Public Health*. 2009; 6(5):1649-64.

166. Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ, Friedman JD, Hayes SW, Thompson LE, et al. Roles of nuclear cardiology, cardiac CT and cardiac MR: noninvasive risk stratification and a conceptual framework for the selection of noninvasive tests in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2006; 47(7):1107-18.
167. Genders TS, Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Mollet NR, Weustink AC, et al. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology.* 2009; 253(3):734-44.
168. Van Werkhoven JM, Bax JJ, Nucifora G, Jukema JW, Kroft LJ, de Roos A, et al. The value of multi-slice CT coronary angiography for risk stratification. *J Nucl Cardiol.* 2009; 16(6):970-80.
169. Donati OF, Scheffel H, Stolzmann P, Baumüller S, Plass A, Leschka S, et al. Combined cardiac CT and MRI for the comprehensive workup of hemodynamically relevant coronary stenoses. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(4):920-6.
170. Deak P, Smal Y, Kalender WA. Multi-slice CT protocols: sex- and age-specific conversion factors used to determine effective dose from dose-length product. *Radiology.* 2010; 257(1):158-66.
171. Singer ME, Applegate KE. Cost-effectiveness analysis in radiology. *Radiology.* 2001; 219(3):611-20.
172. Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, Berman DS, O'Day K. Cost-effectiveness of coronary CT angiography vs. myocardial perfusion SPECT for evaluation of patients with chest pain and no known coronary artery disease. *Radiology.* 2010; 254(3):801-8.
173. Resolución de 02/08/2013, de la Dirección Gerencia, sobre precios a aplicar por los centros sanitarios del SESCAM a terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a asistencia sanitaria. [2013/9804]. DOCM núm. 153, de 08/08/2013, p. 22383-92. Disponible en: <http://docm.jccm.es/portaldocm>.
174. Resolución de 06/08/2013, de la Dirección Gerencia, sobre las condiciones económicas aplicables a la prestación de determinados servicios de asistencia sanitaria a través de medios ajenos, en el ámbito de gestión del SESCAM. [2013/9976]. DOCM núm. 154, de 09/08/2013, p. 22439-69. Disponible en: <http://docm.jccm.es/portaldocm>.
175. Shapiro MD, Butler J, Rieber J, Sheth TN, Cury RC, Ferencik M, et al. Analytic approaches to establish the diagnostic accuracy of coronary CT angiography as a tool for clinical decision making. *Am J Cardiol.* 2007; 99(8):1122-7.

176. Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Courtis J, Larose E, Déry GP, Côté M, et al. Importance of diffuse atherosclerosis in the functional evaluation of coronary stenosis in the proximal-mid segment of a coronary artery by myocardial fractional flow reserve measurements. *Am J Cardiol*. 2011; 108(4):483-90.
177. Van Werkhoven JM, Heijenbrok MW, Schuijf JD, Jukema JW, van der Wall EE, Schreur JH, et al. Combined non-invasive anatomical and functional assessment with multi-slice CT and MRI for the detection of significant coronary artery disease in patients with an intermediate pre-test likelihood. *Heart*. 2010; 96(6):425-31.
178. Groothuis JG, Beek AM, Brinckman SL, Meijerink MR, van den Oever ML, Hofman MB, et al. Combined non-invasive functional and anatomical diagnostic work-up in clinical practice: the MR and CT in suspected coronary artery disease (MARCC) study. *Eur Heart J*. 2013; 34(26):1990-8.
179. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356(15):1503-16.
180. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008; 117(10):1283-91.
181. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Möbius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia. A collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(2):232-40.
182. Thom H, West NE, Hughes V, Dyer M, Buxton M, Sharples LD, et al. Cost-effectiveness of initial stress cardiovascular MR, stress SPECT or stress echocardiography as a gatekeeper test, compared with upfront invasive coronary angiography in the investigation and management of patients with stable chest pain: mid-term outcomes from the CECaT randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2014; 4(2):e003419. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003419.
183. Pilz G, Patel PA, Fell U, Ladapo JA, Rizzo JA, Fang H, et al. Adenosine-stress cardiac MRI in suspected coronary artery disease: a net cost analysis and reimbursement implications. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011; 27(1):113-21.
184. Dewey M, Hamm B. Cost-effectiveness of coronary angiography and calcium scoring using CT and stress MRI for diagnosis of coronary artery disease. *Eur Radiol*. 2007; 17(5):1301-9.
185. Francis SA, Daly C, Heydari B, Abbasi S, Shah V, Kwong RY. Cost-effectiveness analysis for imaging techniques with a focus on cardiovascular MR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013; 15:52. doi: 10.1186/1532-429X-15-52.

186. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2011; 306(1): 53-61.
187. Safavi KC, Li SX, Dharmarajan K, Venkatesh AK, Strait KM, Lin H, et al. Hospital variation in the use of noninvasive cardiac imaging and its association with downstream testing, interventions, and outcomes. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(4):546-53.
188. Ladapo JA, Jaffer FA, Hoffmann U, Thomson CC, Bamberg F, Dec W, et al. Clinical outcomes and cost-effectiveness of coronary CT angiography in the evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(25):2409-22.
189. Halpern EJ, Savage MP, Fischman DL, Levin DC. Cost-effectiveness of coronary CT angiography in evaluation of patients without symptoms who have positive stress test results. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194(5):1257-62.
190. Walker S, Girardin F, McKenna C, Ball SG, Nixon J, Plein S, et al. Cost-effectiveness of cardiovascular MR in the diagnosis of coronary heart disease: an economic evaluation using data from the CE-MARC study. *Heart*. 2013; 99(12):873-81.
191. Moschetti K, Favre D, Pinget C, Pilz G, Petersen SE, Wagner A, et al. Comparative cost-effectiveness analyses of cardiovascular MR and coronary angiography combined with fractional flow reserve for the diagnosis of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014; 16:13. doi: 10.1186/1532-429X-16-13.
192. Schuijf JD, Jukema JW, van der Wall EE, Bax JJ. The current status of multi-slice CT in the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2007; 14(4):604-12.
193. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D, et al. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary CT angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(24):2426-36.
194. Cabello López JB, Pozo Rodríguez F. Estudios de evaluación de las pruebas diagnósticas en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50(7):507-19.
195. Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA, Shaw LJ, Ridner ML, Dorbala S, et al. Patient management after noninvasive cardiac imaging results from SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease). *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(5):462-74.
196. Min JK, Shaw LJ, Berman DS. Cost-effective applications of cardiac CT in coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6(1):43-55.

197. Van den Bruel A, Cleemput I, Aertgeerts B, Ramaekers D, Buntinx F. The evaluation of diagnostic tests: evidence on technical and diagnostic accuracy, impact on patient outcome and cost-effectiveness is needed. *J Clin Epidemiol.* 2007; 60(11):1116-22.
198. Gazelle GS, McMahon PM, Siebert U, Beinfeld MT. Cost-effectiveness analysis in the assessment of diagnostic imaging technologies. *Radiology.* 2005; 235(2):361-70.
199. Study of Perfusion and Anatomy's Role in Coronary Artery Disease (SPARC). Disponible en: clinicaltrials.gov/show/NCT00321399.
200. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE). Disponible en: clinicaltrials.gov/show/NCT01174550.
201. EVAluation of INtegrated Cardiac Imaging (EVINCI). Disponible en: <http://www.escardio.org/communities/Working-Groups/EVINCI/Pages/EVINCI-home.aspx>.

EXECUTIVE SUMMARY

TITLE: Diagnosis of ischemic heart disease in intermediate-risk patients: combined usefulness of coronary computed tomography angiography and cardiac magnetic resonance imaging.

AUTHOR: M. Antonia Godoy-López.

ABSTRACT

Ischemic heart disease is the leading cause of death in the Spanish population and has a substantial impact on health care expenditure; thus, accurate and prompt diagnosis is critical. Coronary angiography has been the standard reference for diagnosis, permitting simultaneously the detection and treatment of significant coronary artery stenoses (those narrowing 50% or more the luminal diameter). However, this technique is not capable of estimating the hemodynamic consequences of atherosclerosis on the myocardium and, being an invasive procedure, there are risks associated with it. In recent years, fast coronary computed tomography angiography and perfusion cardiac magnetic resonance imaging have emerged as noninvasive alternatives to evaluate stable symptoms suspicious for ischemic coronary disease.

This study was conducted in a cohort of 60 individuals at intermediate pretest likelihood of disease to prospectively determine the accuracy of both imaging techniques compared with conventional angiography in the assessment of functionally relevant coronary artery stenoses, and to indirectly identify those in whom an elective catheterization could be safely avoided, with its clinical and economic implications.

The results of the analysis show a comparable diagnostic performance of the aforementioned combination versus coronary angiography, especially to rule out significant coronary artery disease (specificity and negative predictive value over 90%), at less cost, and with no health impairment in the near-, mid-term horizon. In this way, it could replace the invasive strategy in the initial evaluation of intermediate-risk population with stable chest pain and equivocal exercise tests. Nevertheless, further research is needed that validate the appropriate role and cost-effectiveness of these procedures as a screening method in the outpatient setting.

Key words: Coronary artery disease. Ischemic heart disease. Multislice computed tomography. Cardiovascular magnetic resonance imaging. Myocardial perfusion. Coronary angiography. Cost-effectiveness.

BACKGROUND

Ischemic heart disease (IHD), the most prevalent of cardiovascular diseases and the hallmark symptom of coronary artery disease (CAD), is the leading cause of mortality in Spain among both men and women, accounting for 42.5% of all deaths in 2012 [<http://www.ine.es/inebmenu/indice.html>]. It also has a substantial impact on healthcare resource utilization, with 56% of medical spending and 24% of productivity losses to society [<http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>]. Due to CAD's prevalence, and because several options exist to reduce its related morbidity and mortality, accurate diagnosis is critical.

The evaluation of symptoms suggestive of IHD is a common clinical problem, particularly in older individuals, women and population at intermediate pretest likelihood of CAD (in whom major cardiovascular events are more frequent). It should always begin with an appropriate history, physical examination, electrocardiography (ECG) and exercise treadmill testing. Stable patients, however, often progress to imaging. The modalities available for this purpose can be broadly divided into those that characterize the epicardial coronary anatomy (i.e. invasive coronary angiography -ICA-, coronary computed tomography angiography -CCTA-), more sensitive to detect luminal stenoses and of great utility in subsequent planning for revascularization, and those that characterize the functional consequences of CAD (i.e. stress echocardiography, nuclear medicine, perfusion cardiac magnetic resonance imaging -CMR-), which provide more information on the relevance of an arterial obstruction and its impact on prognosis, and represent the more powerful determinant for selecting the appropriate therapy.

But none of these methods is perfect by itself. Functional tests are associated with high rates of false positive and negative results in the detection of obstructive CAD and fail to depict non-obstructive pathology, which may also affect prognosis. On the other hand, CCTA cannot predict myocardial ischemia and has been associated with greater downstream testing, interventions and costs, possibly mediated by its low specificity in heavy coronary artery calcification and by detecting anatomic CAD of uncertain clinical relevance. Alternatively, and although ICA remains the gold standard in CAD assessment, physicians have raised concerns about its optimal use, as its invasive nature exposes patients to risks, its diagnostic yield in confirming the presence of suspected CAD is poor [1], and it is not associated with an incremental survival benefit in intermediate-risk population [2].

Besides, recent guidelines recommend revascularization only when severe multi-vessel or proximal left CAD is present, or if myocardial ischemia is demonstrated. Thus, it seems clear that a combined morphophysiologic approach may provide the necessary information about the presence, extent and severity of CAD, play a fundamental role in prognosis and treatment decision-making, and reduce financial pressure.

In this context, noninvasive diagnostic techniques are most useful in intermediate-risk patients, as their results have the greatest effect on the posttest probability and consequently on clinical management [3]. So, CCTA will be preferred over ICA, and CMR (a well-validated technique) over nuclear medicine or stress echocardiography because of its high spatial resolution and lack of ionizing radiation. Given the great development experienced by both procedures, and the change that their introduction within our health system would mean in terms of reduction in the number of diagnostic ICA, our intention is to demonstrate if CCTA plus perfusion CMR may replace coronary catheterization in the routine clinical practice. In contrast to other investigations, we only focus on population at medium-risk with no known CAD, prior coronary intervention or previous imaging stress testing, and screening is performed under real-life conditions (i.e. regardless of patient body weight, baseline coronary artery calcium score, heart rate regularity or ability to cooperate).

OBJECTIVES

The purpose of this study is to prospectively investigate the usefulness of a combined anatomical and functional workup using 64-section CCTA and vasodilator-stress CMR in the evaluation of suspected IHD in outpatients presenting with stable chest pain with an intermediate probability of CAD and equivocal exercise tests.

The main objective is to determine the diagnostic accuracy of the noninvasive strategy compared to ICA (gold standard). Secondly, the aims are to identify those individuals in whom coronary catheterization can be avoided, assess the clinical utility of the test in the therapeutic management and risk stratification, and estimate the economic impact (direct costs and cost-effectiveness ratio) of the procedure.

METHODS

1. Patients and Study Protocol

Sixty consecutive subjects (37 men, 23 women; mean age, 64±11 years) from the cardiology clinic in our hospital (Castilla-La Mancha Regional Health Service, Spain) with suspected IHD, Framingham's medium cardiovascular risk score, intermediate pre-test probability of cardiovascular disease (range, 30-69%), and inconclusive exercise stress tests were included. The study protocol was approved by the hospital ethics committee and all patients gave written informed consent. All individuals underwent CCTA first and then CMR within one week. Only if abnormal (CAD or myocardial perfusion defect), ICA was carried out at a maximum of 15 days of the CMR exam.

Any major adverse cardiac event (MACE) defined as nonfatal myocardial infarction, or death due to fatal arrhythmia, myocardial infarction or heart failure was recorded from each CCTA study date to June 30, 2014. We also registered the therapeutic changes derived from imaging findings, and any (extra-)cardiac relevant information.

2. Retrospectively ECG-gated Coronary Computed Tomography Angiography

All examinations were performed on a 64-row detector CT scanner (LightSpeed VCT, GE Healthcare) using retrospective ECG-gating. Additional endovenous beta-blockers were administered when indicated to achieve a pre-scan heart rate of <65 beats/minute. All patients received 0.4 mg nitroglycerin sublingual 2 minutes before the start of the scan. Then, 60 ml of iopromide (Ultravist 370, Bayer Schering Pharma) was injected into an antecubital vein using a dual-head power injector (Stellant SCT 210, Medrad, Indianola, PA) at a flow rate of 5 ml/s, followed by 50 ml of a 40:60 mixture of iopromide and saline, followed by 20 ml of saline solution. Scanning was triggered using automated contrast bolus-tracking with a region of interest in the ascending aorta (attenuation threshold, 180 Hounsfield units). Data were acquired in the craniocaudal direction during full inspiration using the following parameters: detector collimation, 64×0.625 mm; matrix, 512×512; pitch, 0.2; gantry rotation time, 0.35 second; tube voltage, 100-120 kV; tube current, 350-600 mAs (with attenuation-based modulation during systole and end-diastole); temporal resolution, 165 ms. Transverse CCTA images were reconstructed in a standard segment mode with a slice thickness of 0.6 mm covering phases 0-90% of the R-R

interval by 10% increments, and transferred to an external workstation (Volume Viewer 3, GE Healthcare) for multiplanar reformation. Two readers blinded to clinical data analyzed by consensus all arteries with a diameter of ≥ 1.5 mm using a modified 16-coronary segment model. Vessel measurements were performed in two orthogonal directions and graded as normal, non-significantly stenosed ($< 50\%$ narrowing referred to the proximal and distal luminal diameters), or significantly stenosed ($\geq 50\%$ diameter reduction, including total occlusion). Obstructive CAD was defined as at least one segment having a stenosis of $\geq 50\%$.

3. *Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging*

All studies were performed on a 1.5-T clinical MRI system (Magnetom Symphony, Siemens Healthcare) with a 6-element phased-array surface receiver coil for signal reception. Data were acquired in end-expiration. Left ventricular function using cine sequences was first assessed in different chamber orientations as part of our routine protocol. Pharmacologic stress was then applied using 0.84 mg/kg dipyridamole, which was administered into an antecubital vein over 4 minutes under ECG and blood pressure monitoring. Acquisition of first-pass perfusion images was started after the injection of gadobutrol 0.1 mmol/kg body weight (Gadovist 1.0, Bayer Schering Pharma) using a power injector (Spectris SDU 200, Medrad, Indianola, PA) at an injection rate of 5 ml/s followed by a 20 ml saline flush. One 2-chamber view and 3 short-axis slices (basal, mid and apical) of the left ventricle were obtained with a single-shot fast saturation-recovery gradient-echo technique (TR/TE, 210/1.11 ms; saturation prepulse delay, 110 ms; flip angle, 15° ; slice thickness, 8 mm; voxel size, $4.4 \times 3.3 \times 8$ mm; matrix, 78×128). The vasodilator effect was then antagonized with 200 mg aminophylline diluted in 50 ml saline. Two minutes later, the rest exam was acquired with identical scan parameter setting, contrast dose, and slice positions. After 5-10 minutes, late gadolinium enhancement (LGE) images were acquired in the 2-, 4-chamber and continuous short-axis views using phased-sensitivity inversion-recovery gradient-echo sequences (TR/TE, 730/1.44 ms; TI to null normal myocardium, 250-350 ms; flip angle, 45° ; slice thickness, 8 mm; voxel size, $2.2 \times 1.6 \times 8$ mm; matrix, 127×256).

CMR data analysis was performed visually on a post-processing workstation (Leonardo, Siemens Medical Solutions) by 2 independent reviewers blinded to the clinical and CCTA information. Both stress and rest perfusion images were

simultaneously compared; segments were described by consensus as normal, ischemic or infarcted, and allocated to their coronary artery territories according to a standardized 16-segment model. A myocardial perfusion defect was defined as hypoenhancement on >3 consecutive images after the arrival of the contrast agent in the left ventricular cavity. Inducible ischemia was defined as a stress first-pass perfusion defect. Scar was described as a region of late subendocardial or transmural hyperenhancement. If a deficit was equally present at stress and rest and LGE was normal, it was not regarded as an evident hypoperfusion.

4. Invasive Coronary Angiography

Biplane conventional ICA was performed through radial approach by injecting 50-60 ml of iodixanol (Visipaque 270, GE Healthcare, Biosciences). In case of intermediate lesions, additional fractional flow reserve (FFR) was obtained.

The angiograms were evaluated by the invasive cardiologist unaware to the results from CCTA and CMR. The coronary tree was subdivided and quantified according to the same scheme used for CCTA. Each segment was measured on two perpendicular image planes, and referred to the diameter of the vessel proximal and distal to the obstruction: if luminal narrowing was $\geq 50\%$, then a significant stenosis was present.

5. Assessment of Hemodynamically Relevant Stenoses

A hemodynamically relevant coronary stenosis was defined as a lesion with a diameter narrowing $\geq 50\%$ on CCTA, inducing a defect (ischemia or infarct) in its subtending myocardial territory on stress CMR (Fig. 1); both findings had to be present. Comparisons with ICA (reference standard) were performed on a patient- and artery- level. On an intention-to-diagnose basis, segments with non-diagnostic image quality on CCTA were considered positive for disease if they coincided with a perfusion defect on CMR.

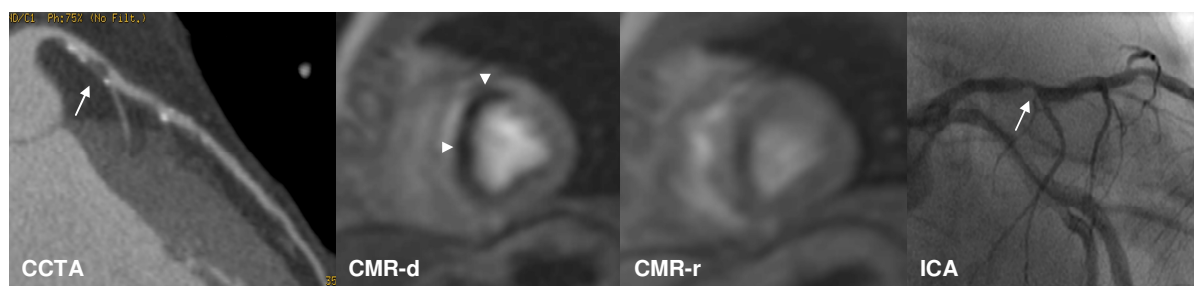


Fig. 1. Hemodynamically relevant stenosis. Retrospectively ECG-gated CCTA and ICA depict obstruction >50% in proximal left anterior descending coronary artery (*arrows*). Perfusion CMR shows subendocardial inducible ischemia in septal and anteroseptal midventricular segments (*arrowheads*) (d: dipyridamole stress image; r: rest exam).

6. Statistical Analysis

Quantitative data are expressed as mean \pm standard deviation, and categorical data are given in absolute values and percentages.

Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV, NPV), and accuracy were obtained from two-by-two tables using the true and false positive and negative (TP, TN, FP, FN) rates. From these were calculated the positive and negative likelihood ratios (PLR, NLR), and the diagnostic odds ratio (DOR), which estimates how much greater the odds of having functionally significant obstructive CAD are for patients with a positive test result compared with a negative one.

Diagnostic performance of CCTA, perfusion CMR, and the two combined techniques on both a per-vessel and per-patient basis was compared with the results from ICA, which is considered the reference standard for coronary obstruction detection. The discriminatory ability of CCTA plus CMR for a $\geq 50\%$ stenosis was evaluated with the area under the receiver-operating characteristic curve (AUC). All measures are reported with their respective 95% confidence intervals calculated from binomial expression.

Agreement between methods was assessed by Cohen's kappa test. Statistical analysis was performed using standard software packages, SPSS version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

7. Cost-effectiveness Analysis

We considered as criterion of effectiveness the correct diagnosis/exclusion (i.e. TP and TN) of IHD in out-patients presenting with stable chest pain with an intermediate pretest probability of CAD. Two diagnostic pathways are assumed: coronary catheterization (our reference standard), whose results are always perfect;

and CCTA plus stress CMR (only if significant disease is identified, the patient proceeds to ICA). Expected values of test results are propagated through the tree on the basis of a Bayesian analysis that depends on CAD's prevalence and the sensitivity and specificity of each strategy. For each arm we calculate the effectiveness, incremental effectiveness, first-line cost (including those derived from immediate complications of ICA, if any), incremental cost, and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). In the base case, average values of disease prevalence (50%) and sensitivity and specificity resulting from the present individual statistical analysis are taken. Costs per activity are obtained from the 2013 fee schedule provided by Castilla-La Mancha Regional Health Service, Spain [*DOCM no. 153 and 154*, <http://docm.jccm.es/portaldocm>]. We only took into account direct costs, from the payer's perspective and in the near-, mid-term horizon; thus, no discount rate was applied.

A final sensitivity analysis was performed to address the robustness of the model by varying simultaneously the maximal and minimal values of both CAD's prevalence in the cohort (i.e. 30% and 69%), and sensitivity and specificity of CCTA plus perfusion CMR compared to ICA obtained from the statistical analysis in the per-patient level (the most important from clinical perspective).

RESULTS

1. Retrospectively ECG-gated Coronary Computed Tomography Angiography

Atheromatous disease of any grade was detected in 85% of individuals: 4 had soft plaques as the sole manifestation, while 47 (78.3%) presented coronary artery calcifications. Twenty-five patients (41.7%) had significant stenoses: 12 showed single-vessel disease, 8 had 2-vessel disease, and 5 had multivessel disease. Left anterior descending artery (LDA) was the territory most commonly affected, with proximal significant obstruction in 12 cases. No relevant lesion of left main stem or intermediate artery (n=13) was found.

Of the total of 913 coronary segments in 180 coronary arteries, 87 (9.5%) were non assessable. Twenty of these segments were considered "pathologic" as they matched with a perfusion defect on CMR. On an intend-to-diagnose basis, CCTA revealed significant coronary stenoses in 93 of 846 segments (11%), corresponding to 43 of 180 (23.9%) arteries (Table 1).

2. Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Stress CMR revealed subendocardial ischemia in 67 of 960 myocardial segments (7%) corresponding to 22 of 180 territories (12.2%) of 19 patients (31.7%), and infarcts in 17 segments (1.8%) corresponding to 5 territories (2.8%; none in the LDA territory) of 5 patients (8.3%). In 3 of the patients with myocardial scars, peri-infarct ischemia was demonstrated. One-vessel disease was seen in 17 individuals and 2-vessel disease in 5; perfusion defects were most commonly observed in the LDA territory (Table 1).

3. Invasive Coronary Angiography

There were no complications during the procedure. FFR was performed in 4 patients with intermediate lesions (one case positive). From an ethical perspective, 6 subjects with normal CCTA and CMR did not undergo ICA.

Overall, CAD was found in 65% of patients. Of the total of 913 coronary segments, 3.8% was not included in the analysis. ICA revealed $\geq 50\%$ diameter stenoses in 45 of the remaining 878 segments (5%), corresponding to 30 of 180 (16.6%) coronary arteries in 17 patients (28.3%). One-vessel disease was present in 7 cases, 2-vessel disease in 7, and 3-vessel disease in 3 patients. LDA was the territory most commonly affected, with proximal relevant obstruction in 5 patients (Table 1). No common left trunk or intermediate artery (n=13) was significantly damaged.

	PATIENTS (n=60)	TERRITORIES (n=180)
CCTA		
Normal (no atherosclerosis)	9 (15)	65 (36.1)
No relevant stenosis	41 (68.3)	72 (40)
Significant stenosis	25 (41.7)	43 (23.9)
LDA	22 (36.7)	22 (12.2)
Perfusion CMR		
Normal/fixed defects	40 (66.6)	153 (85)
Inducible ischemia	19 (31.7)	22 (12.2)
LDA defects	12 (20)	12 (6.7)
Infarct	5 (8.3)	5 (2.8)
RCA defects	4 (6.7)	4 (2.2)
ICA		
Normal (no atherosclerosis)	21 (35)	91 (50.6)
No relevant stenosis	30 (55)	59 (32.8)
Significant stenosis	17 (28.3)	30 (16.6)
LDA	14 (23.3)	14 (7.8)
Significant disease on CCTA+CMR	16 (26.7)	21 (11.7)
LDA	9 (15)	9 (5)
Significant disease on CCTA+ICA	15 (25)	26 (14.4)
LDA	13 (21.6)	13 (7.2)
Significant disease on CMR+ICA	13 (21.6)	17 (9.5)
LDA	7 (11.7)	7 (3.9)
Significant disease on CCTA+CMR+ICA	13 (21.6)	17 (9.5)
LDA	7 (11.7)	7 (3.9)
Significant disease on any procedure	33 (55)	53 (29.4)
LDA	26 (43.3)	26 (14.4)
CCTA+CMR+ICA normal	6 (10)	18 (10)

Table 1. Imaging findings. CCTA: coronary computed tomography angiography. CMR: perfusion cardiac magnetic resonance imaging. ICA: invasive coronary angiography. LDA: left anterior descending artery. RCA: right coronary artery. n: number. (): percentage of total.

4. Retrospectively ECG-gated CCTA versus ICA

All non-relevant lesions identified by CCTA were confirmed on ICA, which failed to demonstrate CAD in the 4 patients with soft plaques (studies reported as “normal”). Severe proximal CAD was similarly diagnosed on CCTA and ICA in 9 arteries (4 LDA) of 8 subjects. Table 1 depicts their concordance for $\geq 50\%$ diameter stenoses. FP rates in the patient- and vascular territory-level were 23.3% and 11.3%, and FN rates were 11.8% and 13.3%, respectively.

Sensitivity, specificity, predictive values, accuracy, likelihood ratios, DOR and AUC results for the comparison of CCTA and ICA are shown in Tables 2 and 3. Overall agreement between techniques was 80% ($\kappa=0.57$) and 88% ($\kappa=0.64$) in the individual- and artery-based analyses, respectively. NLR values were good (0.15).

5. Perfusion CMR versus ICA

Numbers for hemodynamically relevant stenoses on both stress CMR and ICA are given in Table 1. Interestingly, ischemia was observed in 9 individuals with non-significant lesions on ICA, and in 36.4% of chronic occlusions, CMR did not reveal a

perfusion defect. FP rates in the patient- and vascular territory-level were 20.9% and 6.7%, and FN rates were 23.5% and 43.3%, respectively.

Sensitivity, specificity, predictive values, accuracy, likelihood ratios, DOR and AUC results for the comparison of stress CMR and ICA are provided in Tables 2 and 3. Overall agreement between procedures was 78% ($\kappa=0.51$) and 87% ($\kappa=0.52$) in the individual- and artery-based analyses, respectively.

6. CCTA plus CMR versus ICA

On combined analyses of CCTA plus CMR, 16 patients (26.7%) had flow-limiting stenoses in 21 vascular territories (11.7%) (Table 1); 3 of these patients were FN as they had only intermediate lesions on ICA. Eight cases (13.3%) with relevant proximal disease (5 in the LDA territory) revealed corresponding inducible ischemia. Six individuals with subendocardial perfusion defects showed no significant stenoses on CCTA or ICA: 2 had soft plaques, and myocardial bridges were reported in other 2. FP rates in the patient- and vascular territory-level were 7% and 2.7%, and FN rates were 23.5% and 43.3%, respectively.

Sensitivity, specificity, predictive values, accuracy, likelihood ratios, DOR and AUC results for the comparison of CCTA plus stress CMR and ICA are presented in Tables 2 and 3. Overall agreement between methods was 88% ($\kappa=0.71$) and 91% ($\kappa=0.61$) in the individual- and artery-based analyses, respectively. PLR values were excellent (10.96 in the per-patient level; 21.25 in the per-vessel level) and NLR values were low (0.25 in the per-patient level; 0.45 in the per-vessel level).

Technique	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
CCTA / ICA					
Per patient	88.2 (65.7-96.7; 15/17)	76.7 (62.3-86.8; 33/43)	60 (40.7-76.6; 15/25)	94.3 (81.4-98.4; 33/35)	80 (68.2-88.2; 48/60)
Per artery	86.7 (70.3-94.7; 26/30)	88.7 (82.6-92.8; 133/150)	60.5 (45.6-73.6; 26/43)	97.1 (92.7-98.9; 133/137)	88.3 (82.8-92.2; 159/180)
CMR / ICA					
Per patient	76.5 (52.7-90.4; 13/17)	79.1 (64.8-88.6; 34/43)	59.1 (38.7-76.7; 13/22)	89.5 (75.9-95.8; 34/38)	78.3 (66.4-86.9; 47/60)
Per artery	56.7 (39.2-72.6; 17/30)	93.3 (88.2-96.3; 140/150)	63 (44.2-78.5; 17/27)	91.5 (86-95; 140/153)	87.2 (81.6-91.3; 157/180)
CCTA+CMR / ICA					
Per patient	76.5 (52.7-90.4; 13/17)	93 (81.4-97.6; 40/43)	81.3 (57-93.4; 13/16)	90.9 (78.8-96.4; 40/44)	88.3 (77.8-94.2; 53/60)
Per artery	56.7 (39.2-72.6; 17/30)	97.3 (93.3-99; 146/150)	81 (60-92.3; 17/21)	91.8 (86.5-95.2; 146/159)	90.6 (85.4-94; 163/180)

Technique	PLR	NLR	DOR	AUC
CCTA / ICA				
Per patient	3.79 (2.15-6.71)	0.15 (0.04-0.57)	24.75 (4.82-127.12)	0.82±0.06 (0.71-0.94)
Per artery	7.65 (4.78-12.22)	0.15 (0.06-0.38)	50.85 (15.82-163.44)	0.88±0.04 (0.8-0.95)
CMR / ICA				
Per patient	3.65 (1.93-6.92)	0.3 (0.12-0.72)	12.28 (3.21-46.89)	0.78±0.07 (0.64-0.91)
Per artery	8.5 (4.33-16.7)	0.46 (0.3-0.71)	18.31 (6.97-48.1)	0.77±0.06 (0.66-0.88)
CCTA+CMR / ICA				
Per patient	10.96 (3.57-33.69)	0.25 (0.11-0.6)	43.33 (8.55-219.51)	0.85±0.06 (0.72-0.97)
Per artery	21.25 (7.69-58.71)	0.45 (0.29-0.67)	47.73 (13.98-162.99)	0.77±0.06 (0.66-0.88)

Tables 2 and 3. Diagnostic performance of 64-row coronary computed tomography angiography (CCTA) and dipyridamole-stress cardiac magnetic resonance imaging (CMR) as compared with invasive coronary angiography (ICA) as gold standard. Data in parentheses are 95% confidence intervals and number/total. PPV: positive predictive value. NPV: negative predictive value. PLR: positive likelihood ratio. NLR: negative likelihood ratio. DOR: diagnostic odds ratio. AUC: area under the receiver-operating characteristic curve.

7. Patients Follow-up

During a mean follow-up of 24±16 months (range, 5-45) no MACE was recorded or patient was lost. Pharmacological therapy was changed in 73.3% of individuals based on CCTA or CMR findings. Twenty per cent of subjects were treated by coronary revascularization: 11 stents were placed in 9 patients, 2 arteries of one patient were dilated, and 2 cases of multi-vessel disease were submitted to bypass grafting.

No other (extra-)cardiac pathology that could explain clinical symptoms was found.

8. Cost-effectiveness Analysis

In the base case, the average cost of CCTA and CMR was €1253.98 (Fig. 2), while for ICA was €1409.63 (incremental cost, €155.65), with an ICER (cost per accurately diagnosed additional case) of €1020.65. The noninvasive strategy is mastered. In the sensitivity analysis, it is observed the robustness of the results through almost all assumptions (even in the worst scenario of minimal diagnostic performance of CCTA plus perfusion CMR and maximal pretest probability of disease), and that ICA is the best option when CAD's prevalence is high (negative or dominant ICER) (Table 4).

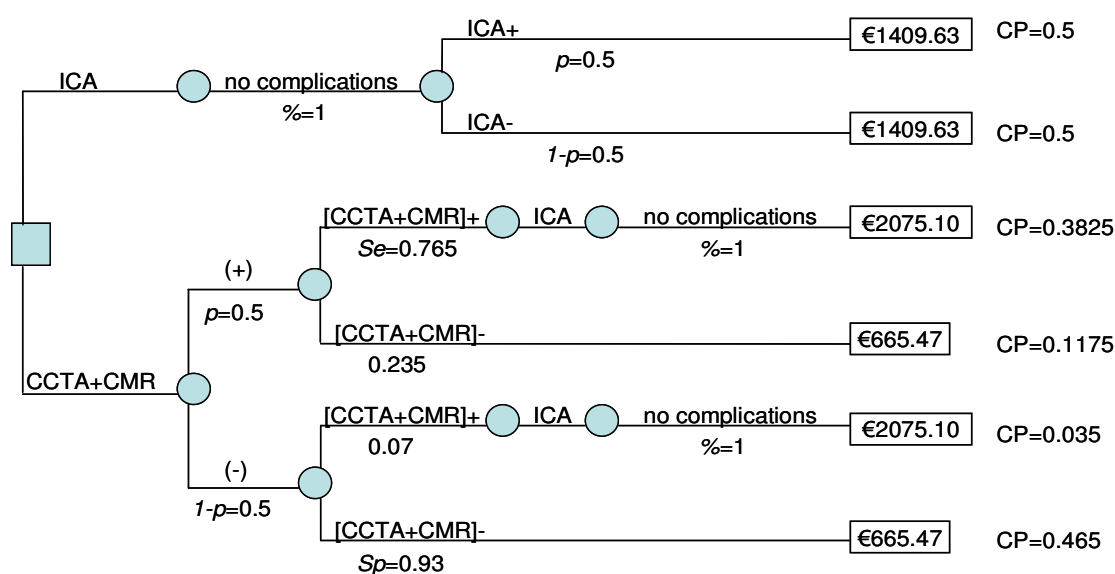


Fig. 2. Effectiveness measure of the base case. ICA: invasive coronary angiography. CCTA+CMR: combination of coronary computed tomography angiography and perfusion cardiac magnetic resonance imaging. (+): positive. (-): negative. p: prevalence of disease. Se: sensitivity. Sp: specificity. CP: conditioned probability.

	COST (€) CCTA+CMR	EFFECTIVENESS CCTA+CMR	Δ COST ICA (€)	Δ EFFECTIVENESS ICA	ICER ICA (€/effectiveness)
<i>Prevalence=30%</i>					
Se=52.7%; Sp=81.4%	1071.86	0.7279	337.77	0.2721	1241.34
Se=76.5%; Sp=93%	1058.04	0.8805	351.59	0.1195	2942.17
Se=90.4%; Sp=97.6%	1071.44	0.9544	338.19	0.0456	7416.45
<i>Prevalence=50%</i>					
Se=52.7%; Sp=81.4%	1168	0.6705	241.63	0.3295	733.32
Se=76.5%; Sp=93%	1253.98	0.8475	155.65	0.1525	1020.65
Se=90.4%; Sp=97.6%	1319.53	0.9400	90.10	0.0600	1501.67
<i>Prevalence=69%</i>					
Se=52.7%; Sp=81.4%	1259.33	0.61597	150.30	0.38403	391.37
Se=76.5%; Sp=93%	1440.13	0.81615	-30.50	0.18385	-165.89
Se=90.4%; Sp=97.6%	1555.22	0.92632	-145.59	0.07368	-1975.98

Table 4. Sensitivity analysis results (base case in boldface). CCTA: coronary computed tomography angiography. CMR: perfusion cardiac magnetic resonance imaging. ICA: invasive coronary angiography. Se: sensitivity. Sp: specificity. Δ: incremental. ICER: incremental cost-effectiveness ratio.

DISCUSSION

The present study investigated a combined morphophysiological diagnostic workup using 64-row CCTA and vasodilator-stress perfusion CMR in 60 symptomatic intermediate-risk subjects with suspected IHD, that represent the average population in an outpatient cardiology clinic. Ideally, and although ICA remains the gold standard for the assessment of CAD, only those individuals who are very likely to benefit from

revascularization should be exposed to the risks inherent in this technique. All others will be excluded through the appropriate application of noninvasive imaging [2].

An important aspect when correlating coronary stenosis and myocardial perfusion is the threshold to define an obstruction as “hemodynamically relevant”. With respect to CCTA we chose to apply a cutoff of 50% diameter stenosis to improve lesion discrimination and rule out significant CAD. Our results compare to other published [4-6]: a normal or non-significant CCTA result is strong evidence that obstructive CAD is absent, in light of its high NPV (>94%) and low PLR (0.15); however, we found abnormal CMR in 17.2% of cases. On the other hand, a finding of coronary atherosclerosis is not definitive evidence of obstructive CAD, because the specificity in the per-patient basis is 76.7%. Interestingly, 36% of individuals having significant stenosis on CCTA did not show ischemia on CMR, and normal myocardial perfusion was associated with relevant obstruction in 23.7% of patients. These observations support the notion of IHD as an ongoing process influenced by plaque characteristics, vasomotor tone, microcirculatory status, and coronary collateral flow, whose different aspects can be identified by CCTA or CMR.

Values for CMR when matched with the reference standard of ICA reflect a worse diagnostic power of significant disease [7-9], with moderate sensitivity (76.5%) and specificity (79%) at individual level. This may be due in part to the low incidence of relevant CAD in our cohort (28%), to the presence of impaired perfusion not associated with epicardial stenosis or to spontaneous re-opening of a coronary artery supplying an area of myocardial infarction that has persistent microvascular obstruction. Alternatively, because ICA detects luminal morphology rather than the functional significance of a stenosis, a FP result on CMR may in fact represent a FN angiogram in the context of “invisible” small vessel disease capable of inducing subendocardial ischemia. This potential source of error could be minimized with FFR measurement [10, 11].

In agreement with previous studies [12-14], the superior diagnostic accuracy for the addition of CCTA and myocardial perfusion imaging than for either modality alone was the consequence of an improvement in specificity (>90%) and PPV (>80%); furthermore, DOR >43 indicates a high association with relevant disease. Results of the per-patient-based analysis showed the expected increase in sensitivity when moving from the level of the coronary territory, reflecting that is more important not to underestimate an obstructive lesion than to locate it precisely. The decrease in

FP rate will ultimately result in less futile invasive tests, so that the utilization of ICA might be reduced in our cohort by 70.4% [15-17]. The remaining 16 patients would undergo CCTA, CMR and ICA, thereby costing €2075.10 per person. With these numbers, the net cost per patient would raise to €1041.37. Because the combination of CCTA and CMR has a diagnostic accuracy of 88.3%, the cost of significant CAD correctly assessed would be €1179.35, which represents a 16.3% monetary saving over ICA. As it follows from the sensitivity analysis, only if the invasive procedure were cheaper would its use in the initial workup of medium-risk population have sense [18-20].

Even a FN result of CCTA plus stress CMR (which implies no further evaluation of CAD) would have no health detriment, in view of the favorable mid-term prognosis of our patients (100% of event-free survival). It is assumed that these cases will be provided with effective secondary prevention. Indeed, the noninvasive strategy directly influenced the therapeutic management in nearly three-quarters of the cohort: medical treatment was changed in 22 of 29 individuals with no relevant disease solely on the basis of atherosclerosis, and 69% of those with hemodynamically significant stenosis (with the culprit lesion precisely identified in 89.5%) underwent revascularization, in line with current recommendations [3]. Moreover, and although the model is not adjusted for clinical variables, CCTA plus perfusion CMR might potentially enable risk reclassification. Among our patients, those with normal noninvasive tests (10%) should be safely discharged; the subset with non-relevant radiology findings could be also considered as low-risk population, and those with severe multivessel or proximal LDA disease or with inducible ischemia (33.3%) might be restratified in the high-risk category and aggressively managed [21-24].

Our study has several strengths in comparison with other reports: it is prospective and blinded in nature (no referral or selection biases), mimics current practice conditions, incorporates both anatomical (including all coronary segments) and functional stress tests findings, and analyzes the budget impact according to a clinical algorithm. But it also has limitations. First, the number of study participants was small. Thus, it was not possible to perform analyses across different subgroups, such as multi- versus single-vessel disease. Second, retrospectively ECG-gated CCTA still poses a considerable radiation burden which may constrain its use in younger patients (average effective dose in our series, 14.1 ± 5 mSv per person).

Moreover, assuming unassessable segments positive for significant stenosis when they coincide with a perfusion defect on CMR or vice versa can influence diagnostic performance; however, we found unacceptable excluding them from a clinical perspective [25]. Third, myocardial perfusion was visually reviewed; quantitative measures lack subjectivity, but they are time-consuming and not well-validated. Fourth, ICA is not necessarily the perfect gold standard, and it should be more comparable with CMR if FFR was added in all cases to see if a true physiologic decrease in blood flow was present within a coronary lesion [11]. Finally, decision tree analysis depends on the underlying assumptions entered. The cost model considered neither the FN and FP diagnoses nor the long-term consequences, and was performed from a health care payer perspective. Extended analyses (indirect costs, costs per quality adjusted life-years or from a societal point of view) could be more important to policy makers. Besides, no cost-effectiveness threshold was set up for ICA, and extrapolation of our results to other scenarios should be judged with caution due to demographic differences and variations in the unit costs for the cardiac tests.

CONCLUSION

The combination of CCTA plus perfusion CMR seems as useful as ICA in the diagnosis of medium-risk patients with symptoms suspicious for IHD, and could serve as an effective and cost-saving gatekeeper to coronary catheterization with no clinical compromise in the short-, mid-term horizon. In the context of limited resources in the health care system and the need to permanently optimize their allocation, the integrated noninvasive alternative may lead to a better utilization of resources at the hospital level. Nevertheless, future large multicenter randomized trials (even changing diagnostic paradigms) with longer follow-up periods are needed that determine the reliability and precise role of these methods in the cardiology setting.

REFERENCES

1. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010; 362:886-95.
2. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the COURAGE trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008; 117:1283-91.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013; 34:2949-3003.
4. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary CT angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1724-32.
5. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice CT coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:2135-44.
6. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008; 359:2324-36.
7. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, et al. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry: multinational results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013; 15:9. doi: 10.1186/1532-429X-15-9.
8. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, et al. MR-IMPACT II trial: perfusion-cardiac MR vs. SPECT for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J*. 2013; 34:775-81.
9. De Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ, et al. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012; 22:1881-95.
10. Meijboom WB, van Mieghem CA, van Pelt N, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: CT coronary angiography vs. conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:636-43.
11. Tonino P, Fearon W, De Bruyne B, et al. Angiographic vs. functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:2816-21.
12. Donati OF, Scheffel H, Stolzmann P, et al. Combined cardiac CT and MRI for the comprehensive workup of hemodynamically relevant coronary stenoses. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194:920-6.

13. Van Werkhoven JM, Heijenbrok MW, Schuijf JD, et al. Combined non-invasive anatomical and functional assessment with MSCT and MRI for the detection of significant coronary artery disease in patients with an intermediate pre-test likelihood. *Heart*. 2010; 96:425-31.
14. Groothuis JG, Beek AM, Brinckman SL, et al. Combined non-invasive functional and anatomical diagnostic work-up in clinical practice: the MR and CT in suspected coronary artery disease (MARCC) study. *Eur Heart J*. 2013; 34:1990-8.
15. Thom H, West NE, Hughes V, et al. Cost-effectiveness of initial stress cardiovascular MR, stress SPECT or stress echocardiography as a gatekeeper test, compared with upfront invasive coronary angiography in the investigation and management of patients with stable chest pain: mid-term outcomes from the CECaT randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2014; 4:e003419. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003419.
16. Dewey M, Hamm B. Cost-effectiveness of coronary angiography and calcium scoring using CT and stress MRI for diagnosis of coronary artery disease. *Eur Radiol*. 2007; 17:1301-9.
17. Francis SA, Daly C, Heydari B, et al. Cost-effectiveness analysis for imaging techniques with a focus on cardiovascular MR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013; 15:52. doi: 10.1186/1532-429X-15-52.
18. Mowatt G, Cummins E, Waugh N, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher CT angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technol Assess*. 2008; 12(17):iii-iv, ix-143.
19. Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, et al. Coronary CT angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: results from the multicenter CONFIRM registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:2103-14.
20. Walker S, Girardin F, McKenna C, et al. Cost-effectiveness of cardiovascular MR in the diagnosis of coronary heart disease: an economic evaluation using data from the CE-MARC study. *Heart*. 2013; 99:873-81.
21. Bodí V, Husser O, Sanchís J, et al. Prognostic implications of dipyridamole cardiac MR imaging: a prospective multicenter registry. *Radiology*. 2012; 262:91-100.
22. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, et al. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary CT angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:2426-36.
23. Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA, et al. Patient management after noninvasive cardiac imaging results from SPARC. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:462-74.

24. Van Werkhoven JM, Bax JJ, Nucifora G, et al. The value of multi-slice CT coronary angiography for risk stratification. *J Nucl Cardiol*. 2009; 16:970-80.
25. Shapiro MD, Butler J, Rieber J, et al. Analytic approaches to establish the diagnostic accuracy of coronary CT angiography as a tool for clinical decision making. *Am J Cardiol*. 2007; 99:1122-7.